

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II
Klinikum der
Ludwig-Maximilians-Universität München

komm. Direktor: Prof. Dr. med. Alexander Gerbes
vorm. Direktor: Prof. Dr. med. Burkhard Göke

**Kombination von lokoregionären Verfahren mit systemischer
Therapie bei metastasiertem HCC**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Katharina Maria Fischer
aus Günzburg
2015

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Frank Kolligs

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Joachim Andrassy
PD Dr. med. Veit Gülberg
Prof. Dr. med. Volker Heinemann

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Laura Schmidt

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 01.10.2015

Für meine Familie und Freunde

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	6
1.1	Epidemiologie und Mortalität des HCC	6
1.2	Risikofaktoren und Genese des HCC	8
1.3	Screening der Leberzirrhose und Diagnosestellung des HCC	10
1.4	<i>Staging</i> -Systeme	11
1.5	Therapieansätze nach BCLC-System.....	14
1.5.1	Sehr frühes und frühes Stadium BCLC 0 und A	15
1.5.1.1	Resektion	15
1.5.1.2	Transplantation	16
1.5.1.3	Radiofrequenzablation (RFA) und Perkutane Ethanolinjektion (PEI)	17
1.5.2	Intermediäres Stadium BCLC B.....	19
1.5.2.1	Transarterielle Chemoembolisation (TACE)	19
1.5.2.2	Selektive interne Radiotherapie (SIRT)	22
1.5.3	Fortgeschrittenes Stadium BCLC C.....	23
1.5.3.1	Multikinaseinhibitor Sorafenib	24
1.5.3.2	Chemotherapeutika.....	27
1.5.4	Terminalstadium BCLC D	27
2	Fragestellung	28
3	Material und Methoden	30
3.1	Datenerhebung und Aufbau des Datensatzes	30
3.1.1	Erstellung der Fallgruppe unter kombinierter Therapie	30
3.1.2	Auswahl der analogen Kontrollgruppe unter systemischer Therapie	31
3.2	Sicherung der Datengüte und -vergleichbarkeit.....	31
3.2.1	Radiologische Volumetrie zur Darstellung der Tumorlast	32
3.2.2	Prüfung der <i>Matching</i> -Kriterien	32
3.2.3	Radiologische Tumorvermessung nach RECIST 1.0	33
3.3	Statistische Datenauswertung	34
4	Ergebnisse	36
4.1	Patientencharakteristika und <i>Matching</i> -Kriterien.....	36
4.2	Tumormorphologie	39
4.3	Klinische Parameter	41
4.4	Laborparameter.....	42
4.5	Behandlungsmodalitäten	43
4.6	Überlebenszeit	45
4.7	Zeit bis zum Progress.....	47
4.8	Therapieansprechen	50
4.9	Evaluation von Prognosefaktoren.....	53

5	Diskussion	57
5.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	57
5.2	Diskussion der Ergebnisse und Literaturvergleich	58
5.3	Limitationen der Studie.....	77
5.4	Klinische Bedeutung und Ausblick.....	80
6	Zusammenfassung.....	81
7	Literaturverzeichnis	83
8	Anhang	92
8.1	Abkürzungsverzeichnis.....	92
8.2	ECOG- <i>Performance</i> -Status-Einteilung	94
8.3	Eidesstattliche Versicherung	95
8.5	Publikationen.....	97
8.6	Danksagung	98

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie und Mortalität des HCC

Primärer Leberkrebs stellt derzeit die fünfthäufigste Krebserkrankung weltweit und die dritthäufigste krebsbedingte Todesursache dar. Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) macht mit circa 85-90% den größten Anteil aus und hat eine jährliche Inzidenz von 3-9%. Dabei treten die meisten Fälle geographisch im sub-saharischen Afrika bzw. in Ostasien auf, was an den dort vorherrschenden chronischen Infektionen mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) in Afrika bzw. dem Hepatitis-B-Virus (HBV) in Ostasien liegt. Die HBV-Infektion in Ostasien erfolgt meist vertikal von Mutter zu Kind und chronifiziert sich in 90% der Fälle- mit den häufigen Folgen Leberzirrhose und Kanzerogenese. So zählt allein China mit altersstandardisierten Inzidenzen bei Männern von 35,2 pro 100.000 bzw. Frauen von 13,3 pro 100.000 mehr als 50% der HCC-Fälle weltweit, Senegal und Gambia sind mit Inzidenzen von 28,5 pro 100.000 und 39,7 pro 100.000 ebenfalls endemische Gebiete des HCC (Velázquez et al. 2003; El-Serag und Rudolph 2007). Folglich sind auch die durch HCC verursachten Todesraten in diesen Regionen am höchsten, wie Abbildung 1 zeigt.



Abb. 1: Weltweite Verteilung der Todesraten durch HCC eingeteilt nach altersabhängigen Todesraten pro 100.000 Personen
Quelle: El-Serag und Rudolph (2007)

Doch auch in der westlichen Welt stieg die Inzidenz des HCC in den letzten Jahren an. Im Jahr 2000 fielen etwa 48.000 der weltweit 564.000 Fälle von primärem Leberkrebs auf Europa und etwa 12.000 Fälle auf die USA (Bosch et al. 2004). Eine Ursache dafür war die HCV-Infektion vieler Adoleszenten durch intravenösen Drogenkonsum zwischen 1960 und 1970 und die folgende Kontamination von zirkulierenden Blutprodukten- bis zu deren Aufdeckung im Jahr 1990. Da die Latenzzeit zwischen Erstinfektion, Chronifizierung und Leberzirrhose bis zur HCC-Entstehung 25-30 Jahre beträgt, wurde der Höhepunkt des HCV-assoziierten HCC für das Jahr 2010 erwartet (El-Serag und Rudolph 2007).

Weltweit sind Männer häufiger betroffen – im Verhältnis zwei- bis viermal so oft wie Frauen. Grund dafür könnten geschlechtsassoziierte Unterschiede im Bezug auf die Risikoexposition sein, wie z. B. häufigere Infektionen mit Hepatitis B/C, Alkoholkonsum, erhöhte Ferritinwerte und vermehrter Nikotinabusus bei Männern. Aber auch der bei Männern fehlende protektive Effekt des Östrogens scheint eine Rolle zu spielen, wie eine neue Studie aus China zeigt (El-Serag und Rudolph 2007; Wang et al. 2011).

Hinsichtlich des Patientenalters herrschen z. B. in den USA die höchsten HCC-Raten ab dem 75. Lebensjahr, wohingegen in Afrika schon zwischen 60 und 65 Jahren mit der Diagnosestellung zu rechnen ist. Dies liegt an Unterschieden hinsichtlich des Hepatitis B/C Infektionsstatus (siehe oben), dem Alter bei Erstinfektion und der Existenz weiterer Risikofaktoren. In fast allen Ländern tritt die Erkrankung jedoch bei Frauen durchschnittlich fünf Jahre später auf als bei Männern (El-Serag und Rudolph 2007).

Eine Studie aus Europa zeigt, dass die Mortalität des HCC von 1980 bis 2004 in vielen Ländern Europas angestiegen ist, z. B. mit Todesraten bei Männern von über 6 pro 100.000 in Frankreich (Bosetti et al. 2008). Denn trotz Möglichkeiten der Prävention und Früherkennung werden über 70% der HCCs weiterhin erst in klinisch fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert. Aus Mangel an kurativen Therapiemöglichkeiten sind die 1- und 5-Jahres-Überlebensraten daher mit 50% bzw. 10% in diesen Stadien sehr niedrig (Kolligs et al. 2010).

Steigende Inzidenzen und niedrige Überlebensraten machen das HCC weiterhin zum wichtigen Thema klinischer Forschung (Kolligs et al. 2010). Zum

Einen scheint daher eine frühe Erkennung wichtig, jedoch auch die Optimierung und Weiterentwicklung der Therapie in fortgeschrittenen Stadien.

1.2 Risikofaktoren und Genese des HCC

Das HCC ist eine komplexe Erkrankung und mit vielen Risikofaktoren und Cofaktoren assoziiert. Größter Risikofaktor für die Entstehung eines HCC ist das Vorliegen einer chronischen Lebererkrankung oder Leberzirrhose, welche für die Patienten durch den Verlust der Leberfunktion auch eine der Haupttodesursachen darstellt. Die häufigsten Ursachen der Leberzirrhose sind gleichzeitig auch die wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung des HCC (siehe Tabelle 1) (Velázquez et al. 2003; Kolligs et al. 2010; Venook et al. 2010).

Häufigste Risikofaktoren	Prozentuale HCC-Ursache	5-Jahres-Risiko für HCC
Hepatitis-C-Zirrhose	25-30%	30% in Japan 17% im Westen
Hepatitis-B-Zirrhose	50-55%	15% im Endemiegebiet 10% im Westen
Alkoholzirrhose	Bis > 30% in Industrieländern	8%
Hämochromatose	n.a.	21%
PBC	n.a.	4%

Tab. 1: Häufigste Ursachen und 5-Jahres-Inzidenzen des HCC

Quelle: Eigene Darstellung nach Fattovich et al. (2004); Bruix und Sherman (2011)

So haben beispielsweise Patienten mit HCV-assoziierten Leberzirrhose das höchste Risiko, ein HCC zu entwickeln (jährliches Risiko 2-8%) und bei positiven HCV-Trägern ist das Risiko sogar 20-fach erhöht (Kolligs et al. 2010). Auch HBV-Träger entwickeln 100-mal häufiger ein HCC als nicht-infizierte Personen und prospektive Studien zeigen eine jährliche Inzidenz von 0,5% unter HBV-Trägern (Bruix und Sherman 2011).

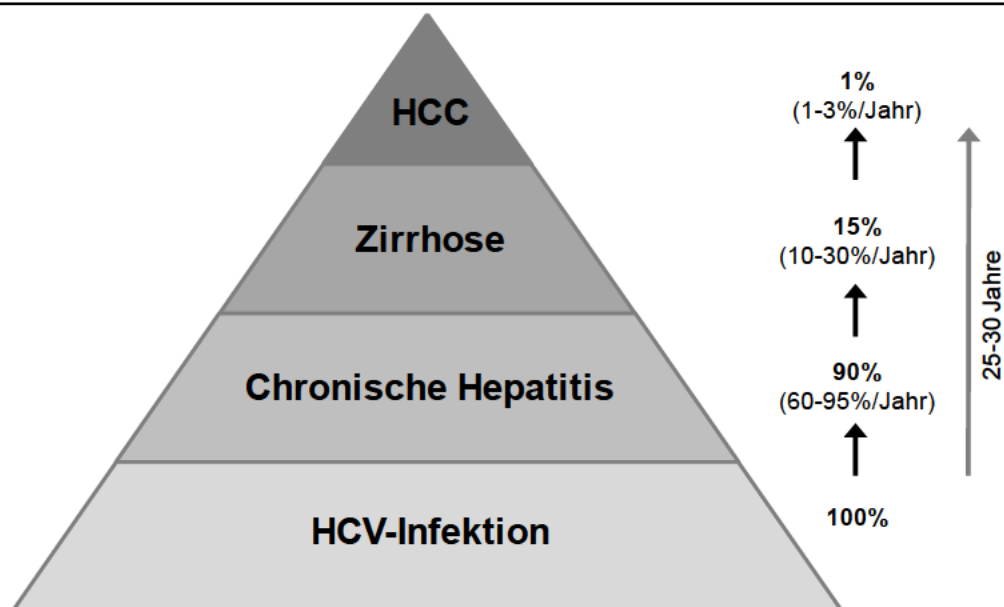


Abb. 2: Entwicklung von Leberzirrhose und HCC aus HCV-Infektion

Quelle: Eigene Darstellung nach El-Serag und Rudolph (2007)

Abbildung 2 verdeutlicht hierzu nochmals die Risiken und zeitlichen Abfolgen der Kanzerogenese am Beispiel der HCV-Infektion. Nach Kontakt mit dem Virus kommt es in circa 80% zu einer Chronifizierung der Hepatitis C, welche dann eine andauernde Entzündung des Leberparenchyms darstellt. Durch die Entzündungsvorgänge kommt es darauf in 15% der Fälle zum zirrhotischen Umbau des Leberparenchyms und damit zum kontinuierlichen Leberschaden. So resultiert die Leberzirrhose in bis zu 3% der Fälle jährlich in die Entstehung eines HCC. Zwischen der Erstexposition des Risikofaktors – in diesem Beispiel HCV- und der Tumorbildung liegen meist lange Latenzzeiten von 20-30 Jahren (El-Serag und Rudolph 2007).

Weitere wichtige Risikofaktoren neben den beiden Virushepatitiden sind chronischer Alkoholkonsum bzw. die resultierende alkoholtoxische Zirrhose, die circa ein Drittel aller HCCs ausmacht, sowie die zwar seltene, aber risikoreiche hereditäre Hämochromatose mit einem 20-fach höheren HCC-Risiko im Vergleich zu Gesunden und einer jährlichen HCC-Inzidenz von 3-4%. Desweiteren stellen die ebenfalls seltene Primär biliäre Zirrhose (PBC), aber auch zunehmend Adipositas und Diabetes mellitus wichtige Risikofaktoren für das HCC in der westlichen Welt dar. So haben z. B. Männer mit Diabetes mellitus ein doppeltes HCC-Risiko wie Gesunde (El-Serag et al. 2004; Kolligs et al. 2010; Bruix und Sherman 2011; Welzel et al. 2011).

1.3 Screening der Leberzirrhose und Diagnosestellung des HCC

Nicht nur bei der Kanzerogenese spielt die Leberzirrhose eine entscheidende Rolle, sondern auch bei Diagnosestellung und Therapieplanung. So fordern sowohl die Leitlinien der *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) als auch die der *European Association for the Study of the Liver* (EASL) und die in Deutschland empfohlene S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) die kontinuierliche Beobachtung der Patienten mit Leberzirrhose und erhöhtem HCC-Risiko alle 6 Monate mittels Sonographie als qualitätsgesicherte Untersuchung. Fallen im Verlauf Knoten im Leberparenchym auf, werden diese unter 1 cm Größe 3- bis 6-monatlich kontrolliert, über 1 cm Größe wird generell eine zweite Bildgebung im Sinne von 4-Phasen-Magnetresonanztomographie (MRT) oder kontrastmittelverstärkter Computertomographie (CT) empfohlen (Llovet et al. 2012; Greten et al. 2013).

Die EASL bzw. die deutschen Leitlinien empfehlen zudem, dass bei Diagnosestellung auf den Goldstandard der Biopsie mit histo-pathologischer Begutachtung dann verzichtet werden kann, wenn bestimmte bildgebende Kriterien in einem 3-phasig kontrastverstärktem Schnittbildverfahren erfüllt sind (siehe Abbildung 3). Diese sind die Zeichen des typischen Perfusionsverhaltens eines HCC, welches erklärt wird durch zunehmende Neoangiogenesevorgänge im Tumor. Hierdurch verändert sich die initial fast ausschließlich portal-venöse Blutversorgung des HCC hin zu einer dominant-arteriellen. Diese arterielle Hypervaskularisation ist zentrales Charakteristikum eines HCC. So zeigt sich nach Kontrastmittelgabe eine deutliche Kontrastierung des Tumors durch das vermehrte Anfluten in der arteriellen Phase. In der portal-venösen Phase kommt es dann zu einem Verlust der Kontrastierung gegenüber dem umliegenden Leberparenchym (*washout*), sowie in der späten Phase der Kontrastmitteldynamik zu einem kontrastverstärkten, an eine Kapsel erinnernden *Randenhancement* um die „ausgewaschene Läsion“. Die Kombination aus arterieller Hypervaskularisation und venösem *washout* in kontrastmittelverstärkter Bildgebung hat eine Sensitivität und Spezifität von 90% und 95% für das HCC und ist nach aktuellem Standard für die Diagnosestellung in der Risikopopulation ausreichend.

Bei nicht charakteristischem Kontrastmittelverhalten sollte nach EASL und deutschen Leitlinien dann je nach Größe des Befundes eine zweite kontrastmittelverstärkte Überprüfung anhand einer anderen Bildgebungsmodalität oder alternativ eine Biopsie mit histo-pathologischer Begutachtung erfolgen (siehe Abbildung 3). Der Tumormarker Alpha-Fetoprotein (AFP) spielt aufgrund unzureichender Sensitivität und Spezifität bei der Diagnosestellung nur noch eine untergeordnete Rolle (Kolligs et al. 2010; Bruix und Sherman 2011; Llovet et al. 2012; Greten et al. 2013).

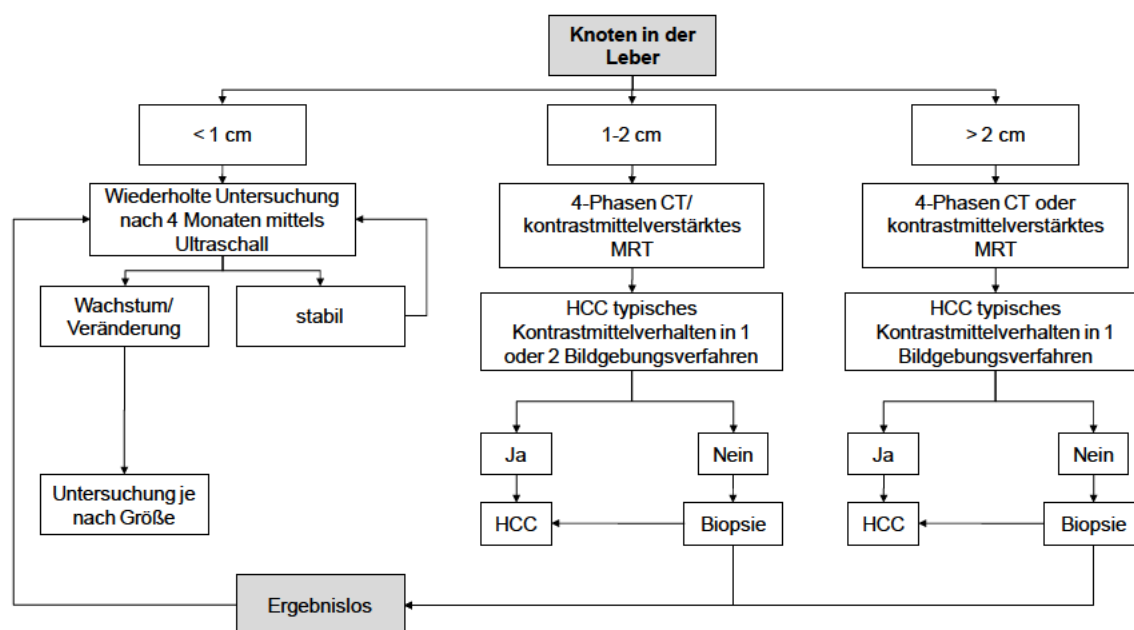


Abb. 3: Algorithmus der Diagnosestellung des HCC nach EASL

Quelle: Eigene Darstellung nach Llovet et al. (2012)

1.4 Staging-Systeme

Da die Therapie und Prognose solider Tumoren grundsätzlich abhängig vom Tumorstadium bei Diagnosestellung ist, wurden in der Vergangenheit viele HCC-*Staging*-Systeme entwickelt und evaluiert, um die Prognose besser abschätzen zu können. Weltweit gibt es bislang jedoch keinen Konsens über die Anwendung eines dieser *Staging*-Systeme. Problematischer Faktor beim *Staging* des HCC ist der Allgemeinzustand des Patienten, der eine Therapielimitierung darstellen kann, sowie oben erwähnt die meist zugrunde liegende Leberinsuffizienz, welche die Therapiemöglichkeiten mit definiert (Kolligs et al. 2010).

So hat sich z. B. das bei soliden Tumoren weit verbreitete TNM-System beim HCC nicht bewährt, da es nicht genügend prognostische Exaktheit besitzt. Es gehen nur die pathologischen Befunde in den Prognosescore mit ein, Leberfunktion und der Allgemeinzustand des Patienten werden dabei jedoch nicht berücksichtigt (Llovet et al. 2012).

Dagegen berücksichtigt das *OKUDA-Staging-System* (siehe Tabelle 2) neben der Tumorgroße auch die Leberfunktion anhand der Erfassung von Aszites, Serum-Bilirubin und Serum-Albumin und eignet sich damit gut für die Patienten in fortgeschrittenem Krankheitsstadium. Die Stratifizierung der Patienten in frühe oder mittlere Stadien birgt allerdings große Mängel (Kolligs et al. 2010).

Parameter	0 Punkte	1 Punkt
Tumorgroße	< 50% Leberbefall	> 50% Leberbefall
Aszites	Nein	Ja
Albumin (g/dl)	> 3	< 3
Bilirubin (mg/dl)	< 3	> 3

Tab. 2: OKUDA-Staging-System für HCC

Quelle: Eigene Darstellung nach Grieco et al. (2005)

Parameter	Ausprägung	Punkte
Child-Pugh-Stadium	A	0
	B	1
	C	2
Tumormorphologie	Uninodulär, Ausbreitung unter 50%	0
	Multinodulär, Ausbreitung unter 50%	1
	Massiv oder Ausbreitung über 50%	2
AFP	< 400 ng/ml	0
	> 400 ng/ml	1
Portalvenenthrombose	Nein	0
	Ja	1

Tab. 3: CLIP-Score-System

Quelle: Eigene Darstellung nach Llovet und Bruix (2000)

Ähnlich limitiert scheint das *Cancer of the Liver Italian Program* (CLIP)-System zu sein, das Patienten in frühen Stadien nicht adäquat zu definieren vermag und somit eine mangelhafte Einteilung in die Therapieoptionen Resektion bzw. Transplantation vorgibt (siehe Tabelle 3). Es basiert auf den Parametern Child-

Pugh-Score zur Einteilung der Leberfunktion sowie auf Tumormorphologie, AFP-Wert und dem Vorliegen einer Pfortaderthrombose (Kolligs et al. 2010).

Das am häufigsten verwendete und von mehreren Fachzeitschriften empfohlene *Staging-System* für das HCC ist das von der *Barcelona Clinic for Liver Cancer* (BCLC) erstmals 1999 vorgeschlagene BCLC-System (Gish et al. 2010). Es berücksichtigt die Tumorgröße, Leberfunktion nach Child-Pugh, Symptome wie Pfortaderthrombose, Lymphknotenmetastasierung und Fernmetastasierung sowie den Allgemeinzustand des Patienten nach *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) (siehe Anhang) (Oken et al. 1982).

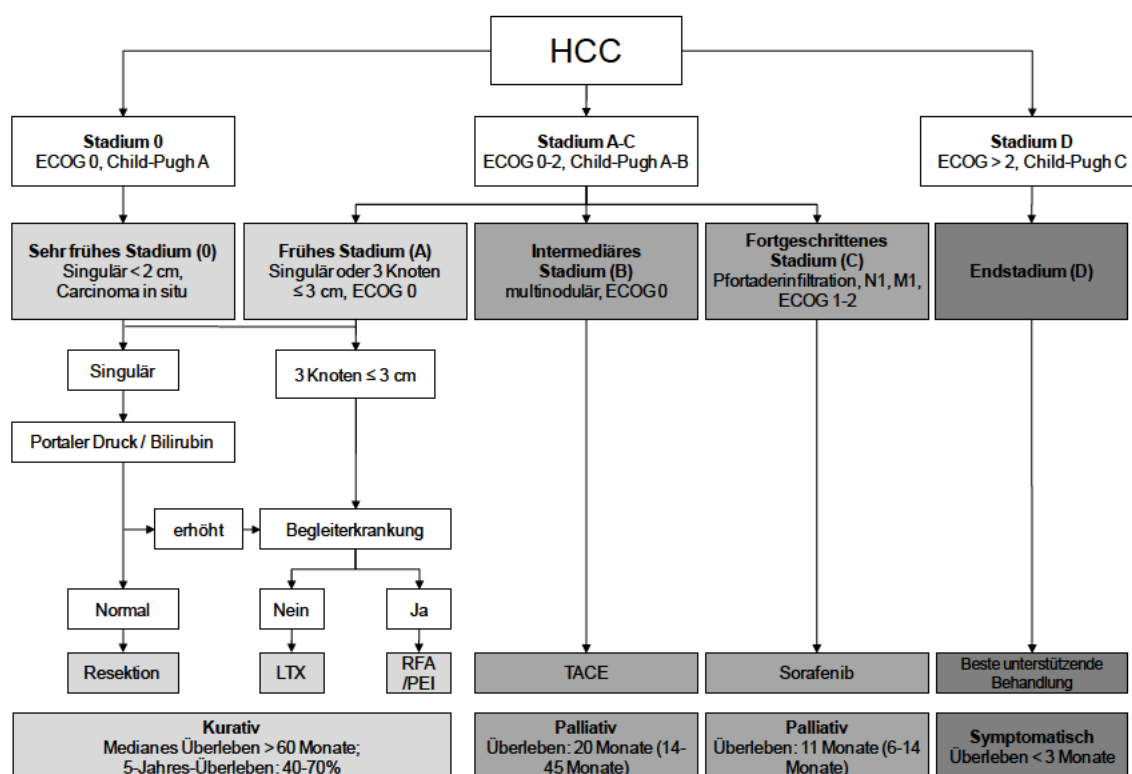


Abb. 4: Das BCLC-Staging-System

Quelle: Modifiziert nach Llovet et al. (2012)

Dadurch teilt es HCC-Patienten, wie Abbildung 4 zeigt, in fünf stadienabhängige Gruppen ein und gibt gleichzeitig geeignete Therapieoptionen vor (Llovet et al. 2012). Da es weitläufig und effizient in mehreren großen Studien zur Patientenrekrutierung verwendet wurde und diese erfolgreich in verschiedene Prognose-Kategorien eingeteilt hat, sollte es nach EASL Leitlinien für das *Staging* aller HCC-Patienten verwendet werden (Llovet et al. 2012).

Das sehr frühe Stadium 0 des BCLC-Systems beinhaltet Patienten mit singulärem Tumor < 2 cm mit bzw. ohne Begleiterkrankungen. Je nach relevanter Begleitsymptomatik werden diese Patienten nach kurativem Ansatz therapiert, bei fehlender Leberzirrhose teilreseziert, anderenfalls transplantiert oder mit Radiofrequenzablation (RFA) behandelt und erreichen somit ein 5-Jahres-Überleben von theoretisch 100%. Auch das frühe Stadium A mit bis zu 3 Knoten \leq 3 cm erfährt eine kurative Therapie und 5-Jahres-Überlebensraten liegen hier bei 40-70% (Llovet et al. 1999; Bruix und Sherman 2011; Llovet et al. 2012).

Das intermediäre sowie fortgeschrittene Stadium B und C fallen unter den palliativen Ansatz der Therapieentscheidung. Intermediäres Stadium B beinhaltet asymptomatische Child A-B-Patienten mit multifokalem Leberbefall ohne Portalveneninvasion oder Fernmetastasierung. Das 3-Jahres-Überleben ohne Therapie beträgt hier 50% und dieses Stadium eignet sich nach BCLC-Empfehlung gut für die Transarterielle Chemoembolisation (TACE). Das fortgeschrittene Stadium C definiert Patienten mit symptomatischem Tumorbefall bei ECOG 1-2 sowie extrahepatischem Befall wie Portalveneninvasion bzw. Fernmetastasierung, wobei die 1-Jahres-Überlebensrate hier nur noch bei 50% liegt. Schon Stadium C Patienten sollen nach Leitlinien keine lokalen Maßnahmen mehr erhalten und sind Kandidaten für die systemische Therapie mit dem Multikinaseinhibitor Sorafenib (Llovet et al. 1999; Bruix und Sherman 2011; Llovet et al. 2012).

Stadium D ist das Endstadium der Tumorerkrankung und äußert sich durch einen reduzierten ECOG von 3-4 bzw. durch das Vorliegen einer dekompensierten Leberzirrhose im Child-Pugh-Stadium C. Das mediane Überleben bei symptomatischer Behandlung liegt hier bei unter 3 Monaten (Llovet et al. 1999; Bruix und Sherman 2011; Llovet et al. 2012).

1.5 Therapieansätze nach BCLC-System

In der Vergangenheit wurde die Diagnose HCC meist erst bei weit fortgeschrittener Erkrankung gestellt, wenn die Patienten symptomatisch waren und deutliche Leberfunktionsverschlechterung zeigten. In diesem Stadium war

keine Therapie effektiv wirksam, um das Überleben signifikant zu verbessern. Zudem war die Therapie-assoziierte Morbidität, beschränkt auf Resektion oder systemische Chemotherapie, unakzeptabel hoch. Heute dagegen werden aufgrund des *Screenings* immer mehr Patienten bereits in einem frühen Stadium mit kompensierter Leberfunktion und ohne HCC-assoziierte Symptome diagnostiziert, in welchem noch kurative Therapien angeboten werden können. Da die Mehrzahl der Erstdiagnosen sich jedoch auch heute noch als fortgeschrittene HCC-Fälle (BCLC Stadium B-D) präsentieren, müssen auch die Therapien vom palliativen Ansatz in Zukunft weiter optimiert werden. Im Allgemeinen sind heutzutage abhängig vom BCLC-Stadium mehrere Therapieoptionen vorhanden, welche potenziell einen Vorteil für das Überleben darstellen und auf die im Folgenden eingegangen wird (Bruix und Sherman 2011).

1.5.1 Sehr frühes und frühes Stadium BCLC 0 und A

Hierbei handelt es sich nach BCLC um kurative Therapieansätze, mit dem Ziel der vollständigen Tumorelimination durch chirurgische oder lokal-ablative Verfahren. Diese sind nur auf circa 30-40% aller HCC-Fälle anwendbar (Bruix et al. 2004).

1.5.1.1 Resektion

Die chirurgische Resektion ist der Goldstandard für Patienten ohne Leberzirrhose, was nur für 5% der Fälle in der westlichen Welt und für 40% der Fälle in Asien zutrifft. Diese Patienten tolerieren auch eine große Resektion mit geringer Morbidität, wohingegen Zirrhosepatienten sehr sorgfältig ausgewählt werden müssen, um das Risiko eines postoperativen Leberversagens mit Todesfolge zu senken. Durch die frühzeitige Diagnosestellung in noch asymptomatischem Stadium und bessere Überprüfung der zugrundeliegenden Leberfunktion können diejenigen ausgeschlossen werden, für die eine Resektion Leberdekompensation und Tod nach sich ziehen würde (Bruix und Sherman 2011). Präoperativ wichtige Kriterien sind die Tumorlokalisation in Bezug auf anatomische Strukturen, das funktionelle Restvolumen nach

Resektion und die globale Leberfunktion. Denn bei einer nicht zirrhotischen Leber kann bis zu 80% des Ausgangsvolumens entfernt werden, wohingegen bei Child-Pugh-A-Zirrhose aufgrund der eingeschränkten Regenerationsfähigkeit der Leber ein Restvolumen von mindestens 250 ml/m² erhalten bleiben sollte (Shirabe et al. 1999).

Studien in Europa und USA zeigen zudem, dass eine normale Bilirubinkonzentration und kein Vorliegen eines signifikanten portalen Hypertonus die besten positiven Prädiktoren für ein exzellentes *Outcome* nach Resektion sind- mit verschwindendem Risiko für postoperative Leberdekompensation (Bruix et al. 1996; Llovet et al. 1999).

Somit werden 5-Jahres-Überlebensraten von mehr als 70% erreicht, im Vergleich zu unter 50% bei trotz erhöhtem Bilirubin und portalem Hypertonus durchgeführten Resektionen (Llovet et al. 1999; Ishizawa et al. 2008). Nach EASL Leitlinien sollte demnach Patienten mit einer singulären Läsion die anatomische Resektion vorgeschlagen werden, wenn sie keine Zirrhose haben bzw. trotz Zirrhose eine sehr gut erhaltene Leberfunktion, d.h. normales Bilirubin und entweder einen hepatischen Venendruckgradienten kleiner 10mmHg oder Thrombozytenzahlen über 100.000 g/dl. Die perioperative Mortalität der Leberteileresektion wird auf 2-3% geschätzt (Llovet et al. 2012).

Leider treten in bis zu 70% der Fälle Tumorrezidive in den ersten 5 Jahren nach Resektion auf, wobei innerhalb der ersten 2 Jahre von echten Rezidiven des HCC, danach eher von neuen Tumorherden in der vorerkrankten Leber auszugehen ist (Llovet et al. 1999; Portolani et al. 2006; Kolligs et al. 2010).

1.5.1.2 Transplantation

Eine Lebertransplantation als Therapie des HCC wird nach den europäischen EASL Leitlinien für das frühe Stadium A nach BCLC bzw. für die nicht zur Resektion geeigneten Patienten mit bis zu 3 Tumoren ≤ 3 cm Durchmesser vorgeschlagen (Bruix und Sherman 2011; Llovet et al. 2012). Die europäischen Leitlinien stützen sich dabei, wie auch die amerikanischen, auf den schon 1996 von Mazzaferro und Mitarbeiter gezeigten Überlebensvorteil bei Patienten mit

maximal einem Knoten unter 5 cm bzw. 3 Knoten unter 3 cm, bekannt als die Milan-Kriterien. Diese Patientenselektion wird auch in nachfolgenden Studien durch 5-Jahres-Überlebensraten von über 70% bestätigt (Mazzaferro et al. 1996; Llovet et al. 1998; Llovet et al. 2005). Zur Ausweitung der Milan-Kriterien können derzeit aufgrund fehlender Daten keine Empfehlungen gegeben werden, bisherige Studien zeigen allerdings 5-Jahres-Überlebensraten von 50% bei Transplantation von auch weiter fortgeschrittenem HCC (Marsh et al. 2000; Bruix und Sherman 2011).

Ein großes Problem der Transplantation bei HCC ist das Fehlen von genügend Spenderorganen, was zu langen Wartezeiten zwischen Listung und Transplantation führt. Währenddessen erfolgt oft ein Progress des Tumors, welcher zum Ausschluss von der Transplantationsliste führen kann. Ausschlussraten bei Wartezeiten länger 12 Monate betragen bis zu 25%. Dabei herrscht kein Konsens über definierte Ausschlusskriterien wie makroskopische Gefäßinvasion oder extrahepatischer Befall (Llovet et al. 1999; Bruix und Sherman 2011). Um einen Tumorprogress und den folgenden Ausschluss von der Transplantationsliste zu verhindern, kann bei Wartezeiten über 6 Monate eine präoperative *Bridging*-Therapie wie RFA, TACE oder Resektion erfolgen (Llovet et al. 2012).

Zudem kann das Problem des Organmangels durch Verbreitung der Leber-Lebendspende eingedämmt werden. Weltweit werden seit dem ersten erfolgreichen Eingriff zahlreiche Spenderoperationen des rechten Leberlappens durchgeführt (Bruix und Sherman 2011). Trotzdem bleibt die Spenderzahl aufgrund von Blutgruppeninkompatibilität, medizinischen Kontraindikationen und psychosozialen Gründen limitiert und auch die Mortalitätsraten des Spenders liegen noch bei bis zu 0,5% (Trotter et al. 2002).

1.5.1.3 Radiofrequenzablation (RFA) und Perkutane Ethanolinjektion (PEI)

Die perkutanen Ablationsverfahren sind die besten Therapieoptionen für HCC-Patienten im frühen Stadium, die nicht zur Resektion oder Transplantation geeignet sind. Dabei kann die Zerstörung der Tumorzellen entweder durch Injektion chemischer Substanzen wie Ethanol oder Essigsäure oder durch eine

Temperaturveränderung (Radiofrequenz, Mikrowellen, Laser, Kryotherapie) induziert werden. Momentan sollte die erste Wahl auf die RFA als lokales Ablationsverfahren fallen, aber auch die PEI bleibt im Falle einer technisch nicht durchführbaren RFA ein wichtiges therapeutisches Instrument (Bruix und Sherman 2011; Llovet et al. 2012). Beide Verfahren werden gewöhnlich Ultraschall- oder CT-gesteuert durchgeführt (Shiina et al. 1990; Llovet et al. 2012).

Die PEI erreicht Nekroseraten von 90-100% bei HCC-Tumoren unter 2 cm Durchmesser, allerdings verringert sich diese Rate bei größeren Herden, da das injizierte Ethanol dann nicht das gesamte Tumervolumen durchdringen kann (Bruix und Sherman 2011). Die 1- bzw. 2-Jahres-Überlebensraten betragen laut Studien 96% bzw. 88% und die 5-Jahres-Überlebensraten von Patienten mit Child-A-Leberzirrhose 50%, was vergleichbar ist zum Überleben der resezierten Patienten, die keine optimalen Resektionsbedingungen aufgewiesen hatten (siehe oben) (Arii et al. 2000; Lencioni et al. 2003).

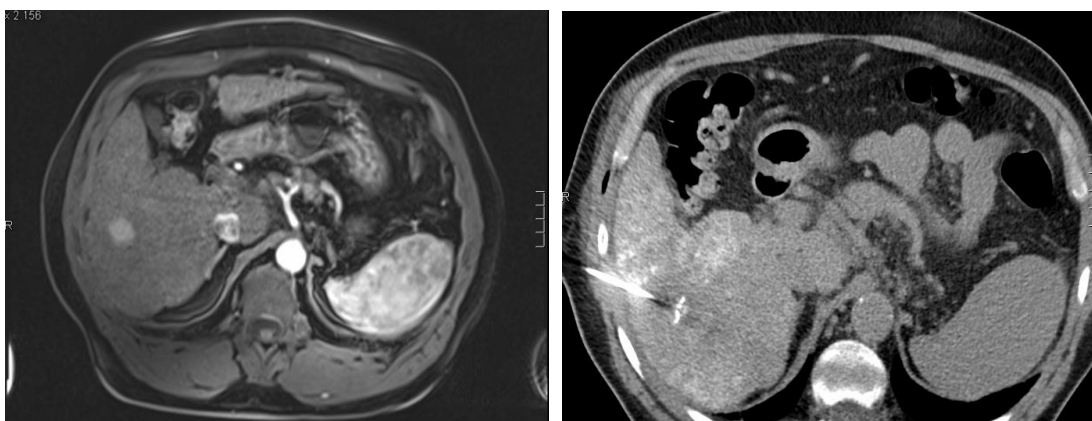


Abb. 5: MRT vor RFA; CT-gesteuerte RFA

Quelle: Abteilung für Radiologie Großhadern (zur Verfügung gestellt von Dr. Zech)

Nach EASL Leitlinien erreichen bei Tumoren unter 2 cm sowohl RFA als auch PEI in 90% der Fälle ein komplettes Therapieansprechen, jedoch wird generell bei Tumoren unter 5 cm primär die RFA aufgrund ihrer besseren Nekrosewirkung empfohlen (Llovet et al. 2012). Bei diesem Verfahren werden durch das Einbringen von Elektroden mit Hilfe feiner, im Bereich der Spitze Hitze erzeugender Nadeln große Nekroseareale im Tumor produziert (siehe Abbildung 5), was laut randomisierter kontrollierter Studien (RCTs) im Vergleich zur PEI zu den besseren lokalen Tumorkontrollraten führt und ein 43% geringeres Rezidiv-Risiko bzw. ein 88% geringeres Risiko für lokalen

Tumorprogress birgt (Shiina et al. 2005). So zeigt sich die RFA verglichen zur PEI in Studien eigens als unabhängiger Prognosefaktor für lokal rezidiv-freies Überleben von Patienten (Lencioni et al. 2003).

Der Nachteil der RFA besteht aus den höheren Kosten und höheren Nebenwirkungsraten, wie intrahepatische Abszesse oder selten Darmperforationen und Peritonealblutungen. Die Therapie-assoziierte Mortalität beträgt zwischen 0% und 0,3%, was die RFA trotzdem zu einer relativ risikoarmen Therapieoption macht (Livraghi et al. 2003).

1.5.2 Intermediäres Stadium BCLC B

Das intermediäre Stadium B nach BCLC-System beinhaltet Patienten mit multifokalem Leberbefall, ECOG-Status 0 und Leberzirrhose von Child-Score A bis B. Hierbei ist der Therapieansatz palliativ, da nicht mehr von einer kompletten Tumorelimination und Heilung auszugehen ist. Bislang werden zwei lokale Therapien angewandt, die im Folgenden aufgeführt sind (Bruix und Sherman 2011).

1.5.2.1 Transarterielle Chemoembolisation (TACE)

Nach EASL sowie deutschen Leitlinien wird die TACE als Erstlinientherapie bei nicht-resezierbaren Patienten im Child Stadium A oder B mit ausgedehntem bzw. multifokalem HCC ohne Gefäßinvasion und Fernmetastasen empfohlen (Llovet et al. 2012; Greten et al. 2013). Das HCC zeigt eine starke neo-angiogenetische Aktivität während des Wachstums. Im sehr frühen Stadium ist der Tumor noch nicht gut vaskularisiert und erhält seine Blutversorgung aus der Pfortader. Während des Wachstums wird die Blutversorgung zunehmend arterialisiert, so dass auch gut differenzierte HCCs meistens vom arteriellen Blutfluss der Leberarterie abhängig sind. Dies liefert die Grundlage dafür, arterielle Obstruktion als effektive Therapiemöglichkeit anzuwenden, da diese mit guten Ansprechraten zur ischämischen Tumornekrose führt. Das reine angiographische Obstruktionsverfahren nennt sich Transarterielle Embolisation (TAE) und wird nach EASL nicht empfohlen. In Kombination mit vorheriger Chemotherapeutika-Injektion in die Leberarterie- meist gemischt mit Lipiodol-

spricht man von Transarterieller Chemoembolisation (TACE) (Bruix und Sherman 2011; Llovet et al. 2012). Dabei wird über die Leberarterie ein Katheter in Lappen- und Segmentgefäßäste vorgeschoben, um das Tumorgewebe so selektiv wie möglich und mit geringster Verletzung des umliegenden Leberparenchyms zu schädigen. Bei multifokalem Befall in beiden Leberlappen kann auch die Obstruktion des gesamten arteriellen Blutflusses notwendig sein. Vorher wird ein Chemotherapeutikum wie Adriamycin, Cisplatin, Doxorubicin oder auch Epirubicin, meist in Suspension mit dem öligen Kontrastmittel Lipiodol, über den Katheter injiziert (Bruix et al. 2004).

Wichtige Kontraindikationen für eine TACE sind Portalvenenthrombose, portosystemische Anastomosen und hepato-fugaler Blutfluss. Auch für Portalvenenthrombosen in Höhe von Lappen- bzw. Segmentästen ist die Sicherheit und Effektivität der TACE nicht ausreichend belegt. Die superselektive Durchführung der TACE wird nach Leitlinien empfohlen, um den ischämischen Schaden des umliegenden Lebergewebes zu minimieren (Llovet et al. 2012).

Die Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen oder Knochenmarksdepression sind im Vergleich zur systemischen Chemotherapie seltener (Bruix et al. 2004; Bruix und Sherman 2011). Das durch die akute Ischämie des HCC bei 50% der Patienten entstehende Post-Embolisationssyndrom als Nebenwirkung besteht aus Fieber, abdominalen Schmerzen und Darmpassagestörung, es erfordert 24-stündiges Fasten und intravenöse Hydrierung und limitiert sich meist nach maximal 48 Stunden selbst (Bruix und Sherman 2011).

Um die Nebenwirkungsrate zu senken, werden auch TACE mit Doxorubicin gefüllten *Drug-eluting-beads* (DEB) verwendet, um die durch hepato-systemische Passage entstehenden erhöhten Chemotherapie-Blutspiegel zu verhindern (Varela et al. 2007; Malagari et al. 2008). Zudem gibt es Hinweise auf die Überlegenheit der DEB-TACE gegenüber der konventionellen TACE bei weiter fortgeschrittenem HCC (Lammer et al. 2010).

Die bei mehr als 50% der Patienten durch TACE bewirkte ausgedehnte Tumornekrose lässt sich durch Abfall der Tumormarker oder Reduktion der intrahepatischen Tumormasse im CT bzw. MRT überprüfen. Nach den *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST-Kriterien) beträgt die objektive

Ansprechrate nach TACE zwischen 16% und 60%. Bei weniger als 2% der Patienten erfolgt ein komplettes Ansprechen (Bruix et al. 2001). Daher sind meist mehrere Wiederholungen der TACE nach festem Intervallschema oder „bei Bedarf“ nötig (Bruix et al. 2004).

Kumulative Metaanalysen aller veröffentlichten RCTs zeigen ganz deutlich, wie in Abbildung 6, einen signifikanten Überlebensvorteil von TACE-Patienten im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe- mit z. B. 1- bzw. 2-Jahres-Überlebensraten von bis zu 57% bzw. 31% und 82% bzw. 63% in den bedeutendsten RCTs wie der Hong Kong Studie bzw. der Barcelona Studie aus dem Jahr 2002 (Llovet et al. 2002; Lo et al. 2002; Llovet und Bruix 2003).

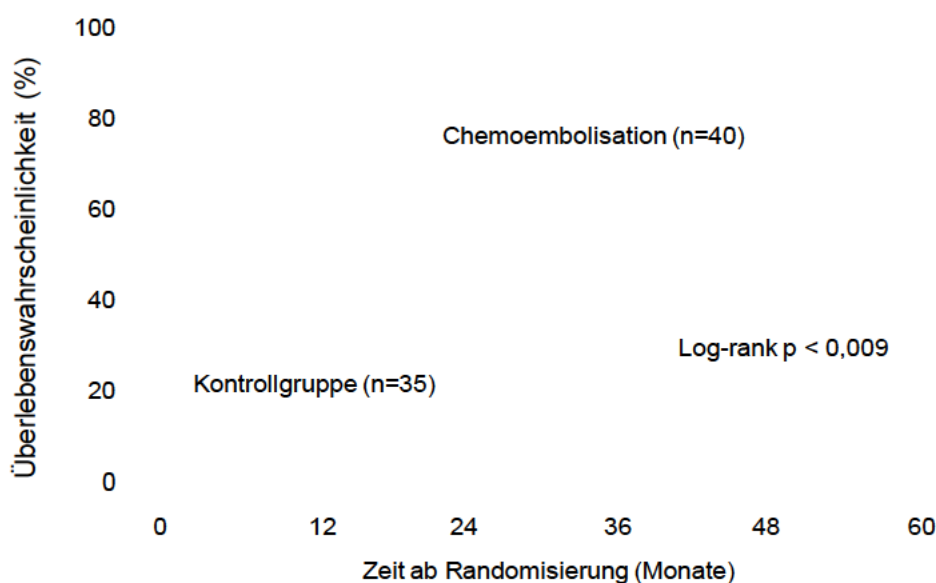


Abb. 6: Überlebenskurven der Barcelona-Studie

Quelle: In Anlehnung an Llovet et al. (2002)

Dabei scheint die Verbesserung des Überlebens durch TACE deutlich abhängig von individuellen *Baseline*-Charakteristika der HCC-Patienten wie Tumorstadium, Leberfunktion und Allgemeinzustand zu sein (Bruix und Sherman 2011).

Noch unzureichend geklärt sind die Fragen nach den optimalen Obstruktions-Agenzien, optimalen Chemotherapeutika und dem effektivsten Wiederholungsschema der TACE. Hierzu sind in der Zukunft noch RCTs erforderlich (Bruix und Sherman 2011). Aktuelle Studien geben Ausblick auf eine Überlegenheit der TACE bei HCC-Herden zwischen 3-5 cm im Vergleich

zu kleineren Herden (Golfieri et al. 2011). Nach deutscher konsensbasierter Empfehlung kann die TACE im Einzelfall auch bei nicht führender systemischer Metastasierung erwogen werden (Greten et al. 2013).

1.5.2.2 Selektive interne Radiotherapie (SIRT)

Eine weitere Möglichkeit bei non-kurativen HCC-Patienten stellt die Selektive interne Radiotherapie (SIRT) dar, welche aus einer interstitiellen Hochdosis-Bestrahlung und arterieller Mikroembolisation besteht. Dabei wird das Beta-Strahlen-emittierende Isotop 90-Yttrium mit einer physikalischen Halbwertszeit von 64,2 Stunden verwendet, dessen Strahleneindringtiefe im Weichgewebe bei etwa 2,5 mm liegt. Bei der SIRT ist dieser Beta-Strahler entweder an unlösliche Kunstharz-Mikrosphären (SIR-*Spheres*) oder an Glas-Mikrosphären (Tera-*Spheres*) gekoppelt (Kolligs et al. 2010). Dabei richtet sich die Aktivität der applizierten SIR-*Spheres* nach dem Lebervolumen, dem Volumen der Tumorherde und der Körperoberfläche, mit dem Ziel, im zu behandelnden Tumor eine Strahlendosis von 100-120 Gy zu erreichen.

Absolute Kontraindikationen zur Durchführung sind einerseits ein signifikanter hepato-pulmonaler Shunt mit mehr als 30 Gy zu erwartender Strahlenexposition der Lunge in einer Therapiesitzung bzw. mehr als 50 Gy bei mehrzeitiger Durchführung, sowie ein hepato-fugaler Blutfluss der Pfortader in den Gastrointestinaltrakt. Vor Therapiebeginn muss dies mittels einer Angiographie mit Technetium-99m-makroaggregiertem Albumin und nachfolgender Szintigraphie ausgeschlossen werden und eventuelle kleine aberrante Gefäße zur Vermeidung einer ektopen Embolisation verschlossen werden (Ho et al. 1997; Kolligs et al. 2010). Aufgrund des nur minimalen embolischen Effektes der SIRT ist sie auch bei Patienten mit Pfortaderthrombose sicher anwendbar (Llovet et al. 2012).

Die Studie von Sangro und Mitarbeitern aus dem Jahre 2006 zeigte ein deutliches Therapieansprechen im Sinne einer partiellen Tumorreduktion durch SIRT. Hier waren die Tumorkontrollrate bzw. die Ansprechraten nach RECIST bei 100% bzw. 23,8% und nach 12 Monaten zeigte keiner der 21 SIRT-Patienten einen Progress der Ausgangsherde. Bei 9 Patienten (43%) zeigte

sich ein Progress in Form von neu aufgetretenen HCC-Herden. Das mediane Überleben betrug dabei 7 Monate (Sangro et al. 2006). Eine andere SIRT-Studie aus dem Jahr 2004 mit 80 Patienten zeigte bei 18 bzw. 24 bzw. 19 Patienten ebenfalls eine partielle Remission bzw. ein geringes Ansprechen (nicht die RECIST-Kriterien erfüllend) bzw. eine Stabilisierung der Krankheit auf. Das mediane Überleben dieser Patienten betrug je nach Leberfunktion 567 Tage (Child A) und 245 Tage (Child B) (Geschwind et al. 2004).

Auch die aktuellere europäische ENRY-Studie bestätigte die Wirksamkeit und Sicherheit der SIRT an 325 therapierten Patienten. Hier konnte retrospektiv ein Überlebensvorteil durch SIRT in Form von medianem Patientenüberleben von durchschnittlich 12,8 Monaten nachgewiesen werden. Dieser war allerdings stark abhängig vom Krankheitsstadium: 24,4 Monate bei BCLC A, 16,9 Monate bei BCLC B und 10 Monate bei BCLC C Patienten. Die Mehrheit der Patienten befand sich in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien (56,3% BCLC C und 26,8% BCLC B) (Sangro et al. 2011). Zusätzlich ist in einer weiteren Studie an 150 HCC-Patienten das Potenzial der SIRT zum *Downstaging* dokumentiert. 23 Patienten konnten nach SIRT sekundär mit RFA oder Resektion behandelt werden, 8 Patienten konnten sekundär transplantiert werden (Kulik et al. 2006). In Deutschland wie in Europa kann nach Leitlinien bislang keine adäquate Einschätzung bzw. allgemeine Empfehlung der SIRT gegeben werden, da prospektive RCTs bislang fehlen (Llovet et al. 2012; Greten et al. 2013).

1.5.3 Fortgeschrittenes Stadium BCLC C

In das fortgeschrittene Stadium BCLC C mit Anwendung von Sorafenib werden diejenigen Patienten eingeteilt, die bei Child-Score A oder B zusätzlich zu ihrem intrahepatischen Tumor auch Pfortaderinfiltration, Lymphknotenmetastasierung oder Fernmetastasierung aufweisen, oder jene, bei denen die hepatische Tumormanifestation lokoregionär nicht kontrolliert werden kann (Bruix und Sherman 2011; Greten et al. 2013). Zudem gilt als Kriterium für die Einteilung in ein BCLC C Stadium ein ECOG-Status von 1-2, welcher Patienten streng genommen bereits bei Angabe weniger körperlicher Einschränkungen in dieses fortgeschrittene Stadium einzuordnen vermag. Diese klinische Einteilung nach Leitlinienempfehlung ist kritisch zu sehen, da sie postuliert, dass BCLC C

Patienten nur systemisch mit dem Medikament Sorafenib behandelt werden sollen, ohne den Leberbefall lokal weiter zu therapieren. Studien zeigen jedoch, dass die Todesursache selbst bei den metastasierten Patienten meist eben nicht ihre häufigen Lungen-, Lymphknoten- oder Knochenmetastasen darstellen. Auch diese Patienten versterben hauptsächlich am Leberversagen (Uka et al. 2007).

Ursache dafür ist meist die durch die Zirrhose zugrunde liegende Leberinsuffizienz oder die hepatische Dekompensation durch massives Tumorwachstum und folgender Pfortaderthrombose, mit den weiteren Folgen des erhöhten Portalvenendrucks- wie Varizenblutungen und hepato-renales Syndrom (Kolligs 2011).

Eine lokoregionäre Therapie der Leber zusätzlich zu Sorafenib wird jedoch nach EASL bislang nicht vorgeschlagen. Dagegen räumen die deutschen Leitlinien im Einzelfall die Erwägung zur TACE bei nicht führender systemischer Metastasierung ein (Greten et al. 2013). Der bislang bei BCLC C alleinige Goldstandard Sorafenib wird im Folgenden erläutert.

1.5.3.1 Multikinaseinhibitor Sorafenib

Sorafenib ist ein oraler Multikinaseinhibitor, dem in Studien eine Aktivität gegen verschiedene Wachstumsrezeptoren wie dem Raf1, B-Raf, VEGFR2; PDGFR und c-Kit Rezeptoren sowie anderen Rezeptor-Tyrosinkinasen und Serin-Threonin-Kinasen nachgewiesen wurde. Dadurch werden Signalwege und Vaskularisierungsvorgänge im Tumor unterbunden, was ein Wachstum verhindert. Sorafenib wirkt daher sowohl anti-angiogenetisch als auch antiproliferativ und proapoptotisch (Wilhelm et al. 2008). Eine Phase-2-Studie mit 137 Sorafenibpatienten aus dem Jahr 2006 zeigte zwar ein partielles Tumoransprechen nur bei unter 5% der Fälle, jedoch lag das beobachtete mediane Überleben bei 9,2 Monaten und die mediane Zeit bis zum Progress bei 5,5 Monaten (Abou-Alfa et al. 2006).

Diese positiven Ergebnisse legten den Grundstein für die Entwicklung der großen randomisierten Placebo-kontrollierten SHARP-Studie, bei der 602 Patienten mit fortgeschrittenem HCC eingeschlossen wurden. Sie wurde bereits

nach der Zwischenauswertung gestoppt: aufgrund von Überlebensvorteilen zugunsten von Sorafenib gegen Placebo, mit einer medianen Überlebenszeit von 10,7 Monaten im Sorafenib-Arm versus 7,9 Monate im Placebo-Arm (siehe Abbildung 7).

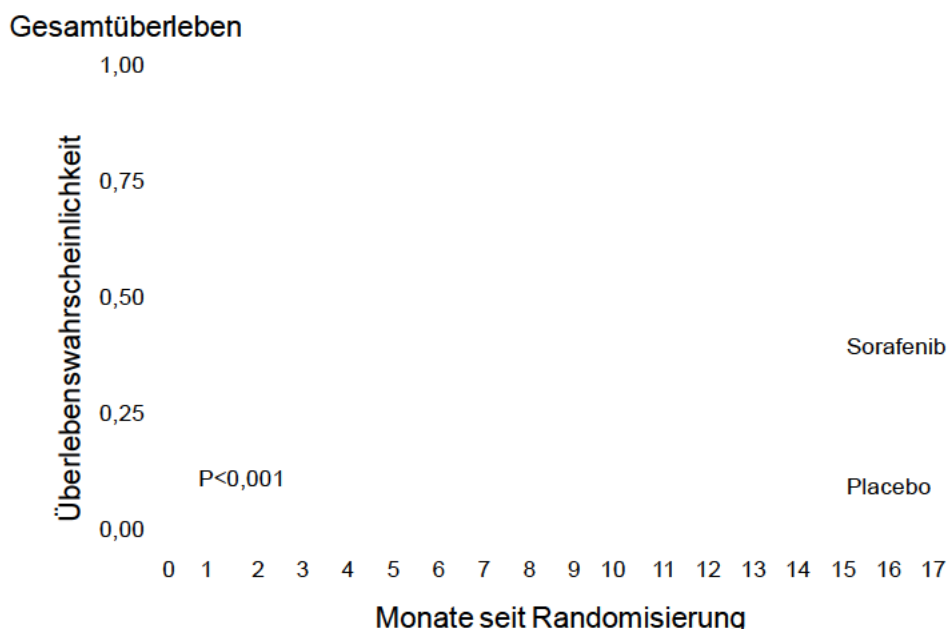


Abb. 7: Überlebenskurven der SHARP-Studie unter Sorafenib und Placebo

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an Llovet et al. (2008)

Es zeigte sich eine *Hazard-Ratio* von 0,69 (95% KI: 0,55; 0,86; $P = 0,0005$) bei 321 Todesfällen, dies bedeutete eine 31% Abnahme des Todesrisikos unter Sorafenib. Zudem konnte ein signifikanter Vorteil in der Zeit bis zum Progress von 5,5 Monaten unter Sorafenib versus 2,8 Monaten unter Placebo gezeigt werden. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Diarrhö, Fatigue, Gewichtsverlust und Hand-Fuß-Reaktionen. Die ausgeprägten Nebenwirkungen Grad 3-4, wie Diarrhö bzw. Hand-Fuß-Reaktionen (palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom) traten mit 11% zu 1% bzw. 8% zu 1% häufiger unter Sorafenib als unter Placebo auf. Die Nebenwirkungen waren gut kontrollierbar. Eine Unterbrechung erfolgte nur bei 11% der Patienten und es trat kein toxizitäts-assoziiertes Todesfall auf (Llovet et al. 2008; Kolligs et al. 2010; Bruix und Sherman 2011).

Die Wirksamkeit von Sorafenib wurde in einer zweiten RCT im asiatischen Raum, der *Asia-Pacific-Studie* bestätigt. Hier ergaben sich mediane Überlebenszeiten von 6,5 Monaten unter Sorafenib versus 4,2 Monaten unter

Placebo, wobei die eingeschlossenen Patienten vor allem ein Hepatitis B assoziiertes HCC aufwiesen (Cheng et al. 2009).

Der durchschlagende Erfolg dieser beiden Studien, die erstmals einen signifikanten Überlebensvorteil durch eine systemische Therapie beim fortgeschrittenen HCC zeigen konnten, führte dazu, dass Sorafenib heute als Goldstandard beim HCC im Stadium BCLC C eingesetzt wird– bei Patienten mit noch ausreichender Leberfunktion, denen laut Leitlinien eine effektivere bzw. lokale Therapie nicht mehr empfohlen werden kann (Kolligs et al. 2010). Da beide RCTs vor allem Patienten mit Child-Score A enthielten, gibt es bis heute nur spärliche Daten über die Anwendung bei Child-Score B. Das pharmakokinetische Profil scheint in Child A und B gleich zu sein und auch Kohortenstudien zeigen bei beiden Scores vergleichbare Anti-Tumor-Effekte und Sicherheit des Sorafenib. Trotzdem sollten Child B Patienten nach EASL sorgfältig evaluiert werden, bevor eine solche Therapie angesetzt wird. Die deutschen Leitlinien sprechen sich sogar gegen die Anwendung von Sorafenib bei Child B Patienten aus (Greten et al. 2013). Verständlicherweise sind daher auch Patienten mit schlechter Leberfunktion (Child C) oder schlechter kurzfristiger Prognose nicht geeignet für das Medikament, da sie keine signifikante Überlebensverbesserung zu erwarten hätten (Bruix und Sherman 2011).

Ziel einer Sorafenibtherapie ist die möglichst langfristige Krankheitsstabilisierung- partielle Remissionen oder gar Komplettremissionen sind selten. Das Medikament hat sich als vergleichsweise gut verträglich etabliert, häufigste Nebenwirkungen sind neben den in den Studien beschriebenen Diarrhöen, Fatigue und Hand-Fuß-Syndromen auch die arterielle Hypertonie, Leberfunktionsverschlechterung, Gewichtsverlust, Haarausfall, Heiserkeit und Hypothyreose. Durch prophylaktische Hautpflege und den Einsatz von Loperamid und Antihypertensiva sind viele dieser Nebenwirkungen meist gut zu behandeln. Aktuell ist Sorafenib in Kombination mit chirurgischen oder interventionellen Verfahren in additiver oder adjuvanter Intention Gegenstand aktueller Studien (Kolligs et al. 2010).

1.5.3.2 Chemotherapeutika

Neben Sorafenib konnte sich bislang keine weitere systemische Therapie etablieren, die Effektivität der meisten zytotoxischen, hormonellen oder immunmodulierenden Substanzen scheint zu gering (Llovet et al. 2012).

Das oft getestete Doxorubicin galt lange Zeit als „Quasi-Standard“ in der systemischen HCC-Therapie, allerdings ist es vor dem Hintergrund der meist bestehenden Leberzirrhose als toxische und mit Ansprechraten von maximal 20% als wenig wirkungsvolle Substanz anzusehen. Auch Substanzen wie 5-Fluoruracil, Capecitabin und Gemcitabin zeigten wenig Effekt (Kolligs et al. 2010). Die Kombination von Gemcitabin mit Oxaliplatin (GEMOX) zeigte im Rahmen einer Phase-2-Studie bei 58% der Patienten eine Stabilisierung des HCC und ein medianes Überleben von 11,5 Monaten bei tolerierbarer Toxizität (Louafi et al. 2007).

Für den HMG-CoA-Reduktase-Hemmer Pravastatin wurde in einer RCT ein signifikanter Überlebensvorteil gezeigt, was jedoch bislang nicht in anderen Studien bestätigt wurde (Kawata et al. 2001). Zahlreiche weitere Medikamente wie z. B. Everolimus oder Axitinib werden in laufenden Studien (RAD001 oder Axitinib-Studie) getestet, endgültige Ergebnisse dazu stehen noch aus (Kolligs et al. 2010).

1.5.4 Terminalstadium BCLC D

Patienten im Endstadium BCLC D mit stark beeinträchtigtem Allgemeinzustand, einem ECOG-*Performance*-Status über 2, bzw. massiver Tumorlast mit schwer beeinträchtigter Leberfunktion (Child C), sollten nach Leitlinien ausschließlich symptomatisch behandelt werden, um Nebenwirkungen und unnötiges Leiden zu vermeiden. Hier sollte die palliative Unterstützung aus Schmerztherapie, Ernährungsoptimierung und psychologischer Betreuung bestehen. Ein *Benefit* durch eine spezifische antineoplastische Therapie ist im Stadium BCLC D nicht belegt (Llovet et al. 2012).

2 Fragestellung

Das BCLC-System ist ein weitläufig verbreitetes und anerkanntes *Staging*-System für das HCC. Es erlaubt eine relativ genaue Einteilung der Patienten in die verschiedenen Erkrankungsstadien und gibt eindeutige Hinweise bezüglich Therapieverfahren und Prognose. Die Grenzen zwischen den einzelnen Stadien sind durch mehrere Parameter klar definiert. Vor allem zwischen BCLC-Stadium B und C ist der Unterschied im Therapieverfahren enorm – BCLC B Patienten werden typischerweise mittels TACE direkt leberspezifisch behandelt, wohingegen nach Leitlinienempfehlung Patienten mit metastasiertem HCC (BCLC C) systemisch mit dem Multikinaseinhibitor Sorafenib therapiert werden sollen. Wie in der Einleitung erklärt, sterben jedoch die meisten HCC Patienten an der Leberinsuffizienz- ob im BCLC B oder BCLC C Stadium- und nicht etwa an den vorliegenden Fernmetastasen (Uka et al. 2007; Kolligs et al. 2010).

Es stellt sich also die Frage, ob eine Intensivierung der lebergewichteten Therapie zusätzlich zu Sorafenib einen Vorteil für die Patienten haben könnte. Im klinischen Alltag werden im Sinne von Einzelfallentscheidungen Patienten mit metastasiertem HCC in der Tat so behandelt.

Auch auf molekularer Ebene scheint eine kombinierte Anwendung von Sorafenib und lokoregionären Verfahren der Leber sinnvoll, um zu besseren Therapieergebnissen zu gelangen. In Studien wurde belegt, dass die durch TACE und SIRT induzierte Hypoxie in der Tumorumgebung zu einer Ausschüttung von *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) und anderen pro-angiogenetischen Zytokinen aus dem überlebendem Tumorgewebe führt. Die dadurch initiierte Angiogenese und Proliferation können Tumorprogress und Metastasenbildung *triggern*. Daher scheint es naheliegend, diesen proneoplastischen Vorgängen durch die zeitgleiche Anwendung von anti-angiogenetisch wirkendem Sorafenib entgegenzuwirken (Gupta et al. 2006; Zhao et al. 2010). Auch unter diesem Gesichtspunkt scheint eine Kombination aus Sorafenib und lokoregionären Verfahren vielversprechend.

In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, ob und wie Patienten mit metastasiertem HCC (BCLC C) auf eine Kombination aus Sorafenib und leberspezifischer TACE bzw. SIRT ansprechen. Von einer derartigen Therapie

könnten diese Patienten bezüglich des Überlebens und der Tumorkontrolle durchaus profitieren. Zusätzlich sollen die Prognose-relevanten Faktoren für das metastasierte BCLC C Patientengut hier untersucht werden.

Hieraus ergeben sich die folgenden Forschungsfragen der Arbeit:

Frage 1:

Profitieren metastasierte BCLC C Patienten, die mit Sorafenib behandelt werden, von einem zusätzlichen lokoregionären Therapieverfahren wie TACE/SIRT?

- a) Gibt es einen signifikanten Vorteil hinsichtlich des medianen Überlebens und der Überlebensraten?
- b) Gibt es zudem einen signifikanten Vorteil hinsichtlich der Zeit bis zum Progress der Erkrankung?
- c) Lassen sich Unterschiede im Therapieansprechen der beiden Gruppen aufzeigen?

Frage 2:

Lassen sich Prognose-relevante Faktoren für HCC-Patienten im Stadium BCLC C identifizieren, die einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit dieser Patienten haben? Lassen sich diese Prognosefaktoren auch unabhängig voneinander evaluieren?

3 Material und Methoden

3.1 Datenerhebung und Aufbau des Datensatzes

Zu Beginn dieser Arbeit wurde eine Datenbank auf Grundlage von Microsoft Office Excel 2007 erstellt. In ihr wurde retrospektiv der Datensatz zum Thema dieser Arbeit, bestehend aus zwei unterschiedlich therapierten HCC-Patientengruppen der Medizinischen Klinik II des Universitätsklinikums Großhadern aus dem Zeitraum von 2006 bis 2012 angelegt.

3.1.1 Erstellung der Fallgruppe unter kombinierter Therapie

Die erste Gruppe der Daten bestand aus Patienten mit der Diagnose HCC im fortgeschrittenen Stadium BCLC C, die Fernmetastasierung bzw. Lymphknotenmetastasierung aufwiesen und mit einer Kombination aus systemischer Sorafenibtherapie und zeitgleich lokalen Verfahren, wie entweder TACE oder SIRT, behandelt wurden. Zeitpunkt des Einschlusses war das Auftreten von Metastasen im Krankheitsverlauf bzw. die Erstdiagnosestellung an metastasierten Patienten.

Ausgeschlossen wurden Patienten, die nur aufgrund einer Pfortaderthrombose oder eines ECOG 1-2 ins Stadium BCLC C eingeteilt worden waren, sowie Patienten, die nicht eindeutig zeitgleich mit der Kombinationstherapie behandelt wurden oder keine *Follow-up*-Untersuchungen am Klinikum erhalten hatten.

Die Identifizierung der geeigneten Patienten für die Fallgruppe erfolgte über die interne Klinikplattform aus allen Patienten unter Sorafenibtherapie, die zeitgleich lokoregionäre Verfahren erhalten hatten und die oben genannten Kriterien erfüllten. Somit wurden insgesamt 16 kombiniert therapierte Patienten für die Kombinationsgruppe rekrutiert.

Datenquellen für die klinischen, laborchemischen und bildgebenden Daten der gesamten Patienten waren ebenfalls die interne Klinikplattform sowie das Klinische Arbeitsplatzsystem (KAS) der Medizinischen Klinik II, von denen aus auf alle Befunde zugegriffen werden konnte.

3.1.2 Auswahl der analogen Kontrollgruppe unter systemischer Therapie

Die zweite Gruppe der Daten wurde retrospektiv aus ebenfalls obligat fern- bzw. lymphknotenmetastasierten HCC-Patienten im Stadium BCLC C der Medizinischen Klinik II des Klinikums Großhadern erstellt. Einschlusskriterium hierbei war die alleinige Sorafenibtherapie bei den fern- bzw. lymphknotenmetastasierten Patienten, ohne weitere lokale Therapieversuche bezüglich der Leber. Die Ausschlusskriterien waren analog zur kombiniert therapierten Gruppe. Die Datenerhebung erfolgte ebenfalls aus der internen Klinikplattform. Dadurch konnten hierbei schlussendlich 21 passende Sorafenibpatienten identifiziert und in die zweite Gruppe eingeschlossen werden.

Die *Baseline*-Variablen zum Zeitpunkt der Metastasierung sowie Variablen der *Follow-up*-Untersuchungen (Klinik, Labor und Bildgebung) beider Gruppen wurden ausführlich in die Datenbank aufgenommen.

3.2 Sicherung der Datengüte und -vergleichbarkeit

Um die beiden Gruppen unterschiedlicher Therapie hinsichtlich ihres Krankheitsverlaufs und Überlebens valide vergleichen zu können, musste sichergestellt werden, dass beide Gruppen bezüglich der Ausgangsvoraussetzungen möglichst ähnlich waren bzw. sich nicht statistisch signifikant voneinander unterschieden. Dazu wurden nach Vervollständigung der Patientendaten die Häufigkeiten und Mittelwerte bestimmter *Baseline*-Variablen zum Zeitpunkt des Therapiebeginns zwischen beiden Gruppen verglichen. Mit Hilfe dieses Gruppen-*matchings* sollte die Vergleichbarkeit möglichst früh sichergestellt werden.

Zudem wurden in Zusammenarbeit mit dem Institut für klinische Radiologie des Klinikums Großhadern eine manuelle Nachvermessung der nicht eindeutig in den Bildgebungsbefunden dokumentierten Tumorgößen nach RECIST 1.0 durchgeführt. Zusätzlich war für das Gruppen-*matching* eine manuelle digitale Messung und Berechnung der Lebertumorlast (Volumetrie) nötig.

3.2.1 Radiologische Volumetrie zur Darstellung der Tumorlast

Nach der durchgeführten retrospektiven Datenerhebung aus den Klinikplattformen wurde unter Anleitung und Kontrolle eines erfahrenen Kollegen aus der Radiologie eigenständig eine Volumetrie mit Hilfe des Programms *OncoTreat* durchgeführt. Hierbei wurden aus den entsprechenden MRT-Bildern zu Therapiebeginn aller Patienten das Lebervolumen sowie die einzelnen Tumervolumina manuell vermessen. Daraus konnte im Anschluss die prozentuale Lebertumorlast ($= \text{Gesamt tumorvolumen} / \text{Lebervolumen}$) errechnet werden. Diese aufwändigere Nachbefundung war nötig, da das errechnete Lebertumervolumen als eines der wichtigsten *Matching*-Kriterien definiert werden sollte und es im Klinikalltag des Klinikums Großhadern nicht zur Standardbefundung eines (primär nicht-resektablen) HCCs gehört.

3.2.2 Prüfung der *Matching*-Kriterien

Nachdem nach der Volumetrie alle Größen für das *Matching* vollständig waren, wurden bestimmte *Baseline*-Variablen beider Gruppen gegeneinander aufgestellt und als *Matching*-Kriterien zwischen beiden Gruppen festgelegt. Diese waren Geschlecht, Alter bei Metastasierung, Metastasenlokalisation, Child-Pugh-Score als Zeichen der Leberfunktion, Lebertumorlast und die Vortherapien der Patienten. Sie wurden anhand einer Zwischenauswertung mittels Mittelwert, Median, Standardabweichung oder Häufigkeit deskriptiv dargestellt. Zusätzlich wurden anhand T-Test bzw. Mann-Whitney-U-Test und Chi-Quadrat-Test die Mittelwerte dieser *Matching*-Kriterien verglichen bzw. die Variablen auf Unabhängigkeit überprüft. Im Fall der prozentualen Lebertumorlast wurden vorher durch eine *Logit Transformation* normalverteilte Werte ohne untere bzw. obere Limitierung erzielt und daraufhin der T-Test angewandt.

Ziel dieses *Matchings* war die Verdeutlichung keines statistisch signifikanten Unterschieds der Größen bzw. Häufigkeiten der *Matching*-Kriterien zwischen beiden Therapiegruppen, um trotz der begrenzten Gruppengröße die gleichen Ausgangsvoraussetzungen bzw. die Vergleichbarkeit zu sichern und damit später die Güte der Ergebnisse rechtfertigen zu können. Die anhand der

retrospektiven Datenerhebung erfassten 16 Patienten der kombinierten Therapiegruppe und die erhobenen 21 Patienten der Sorafenibgruppe wiesen rein deskriptiv schon gut vergleichbare Werte der Matching-Kriterien auf. Nach zusätzlich durchgeführter Testung konnten die beiden Therapiegruppen in derselben Form und Größe für die Endauswertung belassen werden.

3.2.3 Radiologische Tumorvermessung nach RECIST 1.0

Zur Vervollständigung und Validierung der Daten wurden nach dem *Matching* die intra- und extrahepatischen Tumorherde wiederum eigenständig in Zusammenarbeit mit dem Kollegen der Radiologie nach RECIST 1.0 vermessen. Die aus den CT/MRT Befunden eindeutig mit Größenangaben beschriebenen Läsionen wurden bereits bei der retrospektiven Datenerhebung übernommen und hier nicht nochmals nachvermessen. Alle nicht eindeutig beschriebenen Läsionen wurden jedoch manuell mittels des Programms *Syngo Imaging* neu vermessen.

Als Anleitung dienten hier die Vorgaben der RECIST 1.0 Kriterien. Diese unterteilen die sichtbaren Läsionen solider Tumoren in *Target* und *Non-Target Lesions*. Voraussetzung für die Vermessung ist ein Diameter der Tumorkläsion von mindestens 10 mm Größe im CT/MRT. Insgesamt dürfen maximal 10 Läsionen vermessen werden, pro Organ jedoch maximal 5 Läsionen. Die RECIST 1.0 Kriterien wurden im Fall dieser Studie den neueren RECIST 1.1 Kriterien vorgezogen, da sie mit 10 *Target Lesions* statt nur 5 Läsionen- wie bei RECIST 1.1- eine größere Tumoranzahl zur Vermessung erlauben (Eisenhauer et al. 2009). Dies schien nach Rücksprache mit der Radiologie genauer und sinnvoller. Die intrahepatischen HCC-Herde wurden als *Target Lesions* und der extrahepatische HCC-Befall als *Non-Target Lesions* definiert, um bei der Auswertung das intra- bzw. extrahepatische Therapieansprechen auch unabhängig voneinander bewerten zu können.

Die Summe der längsten Durchmesser der *Target Lesions* zum Zeitpunkt des Therapiebeginns wurde berechnet und diente als Referenz für die weiteren Messungen im Verlauf. So wurden diese bei jeder folgenden Bildgebung wiederum vermessen und die Größenveränderungen errechnet. Es erfolgte

eine Einteilung in die 4 Kategorien des Therapieansprechens nach RECIST. Diese sind die *Complete Response* (CR), d.h. Verschwinden aller *Target Lesions*, *Partial Response* (PR) definiert als mindestens 30% Abnahme des Gesamtdurchmessers im Vergleich zur *Baseline* Untersuchung, die *Progressive Disease* (PD) als mindestens 20% Zunahme des Gesamtdurchmessers im Vergleich zu der Untersuchung mit der kleinsten Summe im Verlauf, sowie die *Stable Disease* (SD), wenn weder Kriterien für eine PR noch für eine PD erfüllt sind (Eisenhauer et al. 2009).

Die *Non Target Lesions* (NTL) wurden ebenfalls im Verlauf evaluiert und zu den folgenden Zeitpunkten in die Kategorien CR (Verschwinden aller NTL), SD (Fortbestehen einer oder mehrerer NTL) und PD (eindeutiger Progress der NTL oder Auftreten neuer Läsionen) eingeteilt. So konnte später das intrahepatische, extrahepatische sowie das Gesamtansprechen auf die jeweilige Therapie beurteilt werden (Eisenhauer et al. 2009).

3.3 Statistische Datenauswertung

Die statistischen Analysen erfolgten mit dem Statistikprogramm *SPSS Version 20* für Microsoft Windows. Die deskriptiven Daten wurden mittels absoluter und relativer Häufigkeit, Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum dargestellt. Mit Hilfe von Kreuztabellen wurden die verschiedenen Variablen je Gruppe bivariat untersucht und mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests auf Unabhängigkeit überprüft bzw. mit Hilfe des T-Tests ein Mittelwertvergleich durchgeführt.

Das mediane Überleben beider Gruppen wurde mittels Kaplan-Meier-Methode dargestellt und mit dem *Log-Rank*-Test verglichen. Die mediane Zeit bis zum Progress wurde analog mittels Kaplan-Meier-Methode und *Log-Rank*-Test untersucht. Zusätzlich wurden hier Kreuztabellen aus den Therapiegruppen und den RECIST-Kategorien erstellt, um das Therapieansprechen nach bestimmten Zeitintervallen zu verdeutlichen.

Zur Evaluierung eventueller Prognosefaktoren wurden sämtliche *Baseline*-Variablen univariat mittels *Log-Rank*-Test und Cox-Regressionsanalyse auf

Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben überprüft. Die Abhängigkeiten der univariat signifikanten Prognosefaktoren wurden anschließend mittels multivariater Cox-Regressionsanalyse validiert.

4 Ergebnisse

In einer Zwischenauswertung wurden die festgelegten *Matching*-Kriterien des Methodenteils zunächst geprüft. Sie bildeten die Grundlage für die im Folgenden beschriebenen Endergebnisse dieser Arbeit, mit denen die eingangs gestellten Forschungsfragen beantwortet werden.

4.1 Patientencharakteristika und *Matching*-Kriterien

Die patientenbezogenen *Baseline*-Charakteristika der 16 bzw. 21 Patienten der beiden Therapiegruppen sind in Tabelle 4 dargestellt. Zudem sind die relevanten, als *Matching*-Kriterien definierten Variablen (Geschlecht, Alter bei Metastasierung, Metastasenlokalisierung, Child-Pugh-Score, Lebertumorlast und Vortherapien) in die ersten Zeilen integriert und mittels Unterstrich hervorgehoben, um die Vergleichbarkeit der beiden Therapiegruppen überschaubar zu verdeutlichen. Auf diese *Matching*-Kriterien wird im Folgenden zuerst eingegangen.

Beide Therapiegruppen beinhalteten mit 81% Männern und 19% Frauen eine analoge Geschlechtsverteilung. Zudem betrug das mediane Alter bei Metastasierung und damit Therapiebeginn 61 Jahre bzw. 65 Jahre in der Kombinations- bzw. Sorafenibgruppe und war somit ohne statistisch signifikanten Unterschied ($P = 0,204$). 50% der Patienten der Kombinationstherapie hatten zu Beginn Lungenmetastasen, 50% wiesen andere Metastasenlokalisationen auf. In der Sorafenibgruppe waren es 33% Lungenmetastasen und 67% mit anderer Lokalisation. Jeweils 70% bzw. 71% der Patienten in beiden Gruppen befanden sich in Child-Stadium A und 30% bzw. 28% in Child-Stadium B, somit war dieser Score ebenfalls in beiden Gruppen fast analog und ohne statistisch signifikanten Unterschied ($P = 0,705$). Child-Stadium C Patienten befanden sich in keiner der beiden Gruppen.

Die prozentuale Lebertumorlast wurde mittels *Logit-Transformation* in normalverteilte logarithmische Werte umgewandelt, um den T-Test anwenden zu können. Auch hierbei konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen aufgezeigt werden ($P = 0,723$).

Die Kombinationsgruppe hatte mediane Werte von 11,5% Lebertumorlast, die Sorafenibgruppe von 12%. Die Mittelwerte lagen bei 19,4% und 18,5% in beiden Gruppen. Zudem wurde in Tabelle 4 eine Stratifizierung in die 3 Gruppen von < 10%, 10-25% und > 25% Lebertumorlast unternommen, um noch einmal die Vergleichbarkeit deutlich zu unterstreichen. In der Kombinationsgruppe hatten demnach 8 Patienten (50%) eine Lebertumorlast unter 10%, 4 Patienten (25%) eine Tumorlast von bis zu 25% und 4 Patienten (25%) eine Tumorlast von mehr als 25%. In der Sorafenibgruppe waren es 9 (43%) bzw. 7 (33%) bzw. 5 (24%) Patienten mit einer Lebertumorlast von unter 10% bzw. 10-25% bzw. über 25%. Die Zahl der vortherapierten Patienten betrug in den beiden Gruppen 8 (50%) und 12 (57%) Patienten. Die Vortherapien bestanden in beiden Gruppen vor allem aus TACE, SIRT, Resektion, RFA und antiviraler Therapie.

Die P-Werte der zusätzlich durchgeführten statistischen Tests waren bei allen genannten relevanten Matchingkriterien nicht signifikant, d.h. es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich dieser Eigenschaften festgestellt werden.

Merkmal	Kombinationsgruppe	Sorafenibgruppe	P-Wert
Patientenanzahl	16	21	
<u>Geschlecht</u>			
- Männer	13 (81%)	17 (81%)	0,982
- Frauen	3 (19%)	4 (19%)	
<u>Alter bei Metastasierung/ Therapiebeginn</u>			
- Mittelwert	61	65	0,204
- Median	61	65	
- SD	9,088	9,399	
- Minimum	46	40	
- Maximum	76	79	
<u>Metastasenlokalisation</u>			
- Lungenmetastasen	8 (50%)	7 (33%)	0,663
- Andere Metastasen	8 (50%)	14 (67%)	
<u>Child-Pugh-Score</u>			
- Child A	7 (70%)	10 (71%)	0,705
- Child B	3 (30%)	4 (28%)	
<u>Lebertumorlast (%)</u>			
- Median	11,5%	12%	0,723
- Mittelwert	19,4%	18,5%	
- Mittelwert nach Logit-Transformation	-1,9076	-2,0877	

- SD	1,38924	1,61255	
- Minimum	1%	0%	
- Maximum	50%	58%	
<u>Tumorlast gruppiert</u>			
< 10 %	8 (50%)	9 (43%)	
10-25%	4 (25%)	7 (33%)	
> 25%	4 (25%)	5 (24%)	
<u>Vortherapierte Patienten</u>	8 (50%)	12 (57%)	0,666
<u>Alter bei Erstdiagnose</u>			
- Mittelwert	61	64	
- Median	61	65	
- SD	8,837	9,015	
- Minimum	46	40	
- Maximum	75	79	
<u>Leberzirrhose</u>			
- Ja	10 (62,5%)	14 (66,7%)	
- Nein	6 (37,5%)	7 (33,3%)	
<u>Ätiologie LZ</u>			
- HCV	1 (10%)	3 (21%)	
- HBV	2 (20%)	1 (7%)	
- Alkohol	3 (30%)	3 (21%)	
- Kryptogen	3 (30%)	3 (21%)	
- Andere	-	1 (7%)	
- HCV+ Alk	1 (10%)	-	
- HBV+ Andere	-	1 (7%)	
- Hämochromatose	-	2 (14%)	
<u>Histol. Sicherung</u>			
- Ja	10 (62,5%)	12 (57,1%)	
- Nein	6 (37,5%)	9 (42,9%)	
<u>Metastasierung bei ED</u>			
- Ja	9 (56,2%)	8 (38,1%)	
- Nein	7 (43,8%)	13 (61,9%)	
<u>BCLC C</u>	16 (100%)	21 (100%)	
<u>Pfortader</u>			
- offen	14 (87,5%)	13 (61,9%)	
- Teilthrombose	2 (12,5%)	6 (28,6%)	
- vollständige Thrombose	-	2 (9,5%)	

Tab. 4: Patientencharakteristika und *Matching*-Kriterien der Kombinations- und Sorafenibgruppe

Nach den *Matching*-Kriterien werden die weiteren *Baseline*-Charakteristika in Tabelle 4 dargestellt. Insgesamt hatten 65% aller Patienten eine Leberzirrhose, wovon die häufigste Ätiologie in der Kombinationsgruppe die Alkohol- und kryptogene Zirrhose (jeweils 30%) war, gefolgt vom sonst klassischen HCV (10%) und HBV (20%), sowie der Kombination von HCV und Alkohol (10%). In

der Sorafenibgruppe stellte die häufigste Ätiologie der Leberzirrhose, mit jeweils 21% HCV und ebenfalls Alkohol und Kryptogenität dar. Zudem gab es hier 2 Fälle (14%) von Hämochromatose als zugrunde liegende Erkrankung.

Das HCC wurde bei Erstdiagnosestellung in insgesamt 51% der Fälle biopsiert und histo-pathologisch begutachtet und war bei 56,2% der Patienten der Kombinationsgruppe bereits zu diesem Zeitpunkt fernmetastasiert- dagegen nur in 38,1% der Fälle der Sorafenibgruppe. 14 (87,5%) Kombinationspatienten hatten eine frei durchflossene Pfortader und 2 (12,5%) eine Teilthrombose- eine vollständige Thrombose lag hier nicht vor. Unter den Sorafenibpatienten hatten 13 (61,9%) eine offene Pfortader, 6 Patienten (28,6%) eine Teilthrombose und 2 (9,5%) eine vollständige Thrombose (siehe Tabelle 4).

4.2 Tumormorphologie

Die Tumormorphologie wurde in den *Stagings* vor allem durch die bildgebenden Verfahren MRT und CT untersucht. Die auch als *Matching*-Kriterium dienende prozentuale Lebertumorlast betrug in der Kombinationsgruppe 11,5% und in der Sorafenibgruppe 12% (Medianwerte). Die Mittelwerte lagen mit 19,4% respektive 18,5% noch höher. Der jeweils größte intrahepatische Tumorherd betrug im Mittel 7,7 cm bzw. 8,4 cm in Kombinations- und Sorafenibgruppe, sowie im Median 6,1 cm bzw. 7,1 cm. Bemerkenswert war hierbei der intrahepatische Tumor von 21 cm Durchmesser bei einem Patienten der Sorafenibgruppe (Maximum) (siehe Tabelle 5). Zudem hatten 25% der Patienten der Kombinationsgruppe eine Anzahl von maximal 3 intrahepatischen Tumorherden, die restlichen 75% von mehr als 3 Tumorherden, wohingegen in der Sorafenibgruppe 45% der Patienten bis zu 3 Tumorherde aufwiesen- demnach ein höherer Anteil- und nur 55% der Gruppe über 3 Tumorherde.

Extrahepatisch wiesen alle Patienten obligat Fernmetastasen auf, davon war in der Kombinationsgruppe bei 12 (75%) Patienten nur ein Organ betroffen, bei 4 (25%) mehrere Organe im Sinne eines multiplen extrahepatischen Befalls. In der Sorafenibgruppe waren es mit 16-mal (76%) singulärem und fünfmal (24%) multiplem Befall vergleichbare Anteile. Die häufigste Metastasenlokalisation der Kombinationsgruppe war die Lunge mit 8 (50%) Patienten, in der

Sorafenibgruppe waren es die Lymphknotenmetastasen mit 15 (71,4%) Patienten. Desweiteren wiesen in der Kombinationsgruppe 6 (37,5%) Patienten Lymphknotenmetastasen auf, gefolgt von 4 (25%) Knochenmetastasen sowie jeweils einem (6,2%) Nebennieren-, Ovar- und Weichteilbefall. In der Vergleichsgruppe gab es weiter 7 (33%) Lungenmetastasen, 2 (9,5%) Weichteilmetastasen, sowie jeweils einmal (4,8%) Metastasen des Pankreas und des Knochens.

Verglichen wurde auch der Metastasengesamtdurchmesser des extrahepatischen HCC-Befalls. Dieser lag im Mittel bei 3,3 cm bzw. 3,5 cm in Kombinations- bzw. Sorafenibgruppe, respektive des Median von 2,8 cm bzw. 3,2 cm Gesamtdurchmesser.

Merkmal	Kombinationsgruppe	Sorafenibgruppe
Bildgebung		
- MRT	10 (62,5%)	9 (42,9,%)
- CT	6 (37,5%)	12 (57,1%)
Tumolvolumen (%)		
- Mittelwert	19,4	18,5
- Median	11,5	12
- SD	18,26	18,335
- Minimum	1	0
- Maximum	50	58
Größter Tumorherd (cm)		
- Mittelwert	7,7	8,4
- Median	6,1	7,1
- SD	4,2801	5,4819
- Minimum	2,1	1,3
- Maximum	15,8	21,0
Tumoranzahl		
- 1-3 Tumorherde	4 (25%)	9 (45%)
- > 3 Tumorherde	12 (75%)	12 (55%)
Kontrastmittelverhalten		
- Arterielle Hypervaskularisation	93,8%	100%
- Venöses Washout	87,5%	100%
- Randenhancement in Spätphase	43,8%	81%
Fernmetastasen		
- Lunge	8 (50%)	7 (33%)
- Knochen	4 (25%)	1 (4,8%)
- Nebenniere	1 (6,2%)	-
- Lymphknoten	6 (37,5%)	15 (71,4%)
- Ovar	1 (6,2%)	-
- Weichteil/Peritoneum	1 (6,2%)	2 (9,5%)
- Pankreas	-	1 (4,8%)

Metastasen		
- Singulär	12 (75%)	16 (76%)
- Multipel	4 (25%)	5 (24%)
Metastasengesamtdurchmesser (cm)		
- Mittelwert	3,3	3,5
- Median	2,8	3,2
- SD	2,5280	2,0800
- Minimum	0,5	0,4
- Maximum	10,4	8,0

Tab. 5: Tumormorphologie in der Kombinations- und Sorafenibgruppe

4.3 Klinische Parameter

Klinischer Parameter	Kombinationsgruppe	Sorafenibgruppe
ECOG		
- 0/1	14 (88%)	19 (90%)
- 2	2 (12%)	2 (10%)
Klinische Symptome		
- Fatigue	2 (12,5%)	5 (23,8%)
- Fieber	-	3 (14,3%)
- Gewichtsverlust	1 (6,2%)	4 (19%)
- Nachtschweiß	-	2 (9,5%)
- Schmerzen	7 (43,8%)	8 (38,1%)
- Diarrhö	-	2 (9,5%)
Aszites		
- Kein	14 (87,5%)	17 (81,0%)
- Leicht	1 (6,2%)	2 (9,5%)
- Schwer	1 (6,2%)	2 (9,5%)
Hepatische Enzephalopathie	-	-

Tab.6: Klinische Parameter in der Kombinations- und Sorafenibgruppe

Wie nach den Vorgaben des BCLC-Systems zeigten alle Patienten der Studie einen ECOG-*Performance*-Status von 0-2, was auch ein Einschlusskriterium für das BCLC C Stadium ist. In beiden Gruppen überwog der gute Allgemeinzustand von ECOG 0-1 und nur 2 Patienten in beiden Gruppen zeigten einen ECOG von 2. Als klinische Symptome einer HCC-Erkrankung präsentierten sich in beiden Gruppen vor allem Fatigue und Schmerzen, in der Sorafenibgruppe zudem bei 4 (19%) Patienten ein Gewichtsverlust (siehe Tabelle 6). Aszites im Sinne einer signifikanten Leberfunktionsstörung wiesen nur wenige Patienten auf: 2 (12,5%) in der Kombinationsgruppe und 4 (19%) in der Sorafenibgruppe, jeweils die Hälfte davon eine schwere Form von Aszites.

4.4 Laborparameter

Die Laborwerte zu Therapiebeginn sind in Tabelle 7 aufgeführt. Zur besseren Kontrolle von Ausreißern und aufgrund der nicht normalverteilten statistischen Natur von Laborwerten wurde der Median der Werte zur Darstellung gewählt (Lange und Bender 2007). Die Werte waren sich im Allgemeinen sehr ähnlich, lediglich beim Wert der Gamma-GT fällt ein mit 206,0 U/l leicht höherer Wert der Kombinationsgruppe verglichen mit 148,0 U/l der Vergleichsgruppe ins Auge, was jedoch auch keine statistische Signifikanz aufwies. Ebenso zeigte auch ein scheinbar höherer Wert des AFPs in der Sorafenibgruppe keine statistische Signifikanz.

Laborparameter	Kombinationsgruppe	Sorafenibgruppe	P-Wert
Albumin (g/dl)	4,2	4,1	n.s.
Ammoniak ($\mu\text{mol/l}$)	37,5	-	n.s.
Bilirubin (mg/dl)	1,05	1,10	n.s.
Quick (%)	85,0	85,0	n.s.
INR	1,10	1,10	n.s.
AFP (ng/ml)	147,5	221,5	n.s.
GOT (U/l)	77,0	68,0	n.s.
GPT (U/l)	52,5	45,0	n.s.
Gamma-GT (U/l)	206,0	148,0	n.s.
CRP (mg/dl)	1,0	1,2	n.s.
Hb (g/dl)	13,2	12,7	n.s.
Thrombozyten (g/dl)	176,5	195,0	n.s.
Alk. Phosphatase (U/l)	150,5	179,0	n.s.
Cholinesterase (U/l)	4,9	3,6	n.s.
Kreatinin (mg/dl)	0,9	1,0	n.s.
GFR (ml/min)	> 60	> 60	n.s.

Tab. 7: Medianwerte der Laborparameter in der Kombinations- und Sorafenibgruppe

4.5 Behandlungsmodalitäten

Den großen Unterschied zwischen beiden Gruppen stellte das durch die Fragestellung bedingte unterschiedliche Therapieregime dar. Die 16 Patienten der Kombinationsgruppe erhielten alle eine Kombination aus dem Multikinaseinhibitor Sorafenib und lokaler leberspezifischer TACE bzw. SIRT, die Sorafenibgruppe erhielt ausschließlich die orale Therapie mit Sorafenib (S). Im Detail erhielten 13 Patienten TACE+S, 3 Patienten SIRT+S und 21 Patienten nur Sorafenib (siehe Tabelle 8). Ein Patient erhielt im Verlauf sowohl TACE+S als auch SIRT+S und wurde zur Gruppe der TACE+S gezählt, da deren Anwendung in der Häufigkeit überwog.

Die Unterbrechung der oralen Sorafenibtherapie lag in beiden Gruppen zwischen 10% und 15%, insgesamt kam es lediglich bei 5 Patienten (13,5%) zur Unterbrechung der Therapie. Dagegen musste die Dosis im Verlauf bei 25% bzw. 9,5% der Gruppen reduziert werden, was eine höhere Reduktionsrate in der Kombinationsgruppe darstellte. Auch das Hand-Fuß-Syndrom als typische Sorafenib-Nebenwirkung und Zeichen der Toxizität trat mit ebenfalls 25% in der Kombinationsgruppe scheinbar häufiger auf als in der Sorafenibgruppe mit nur 4,8%. Der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant.

Therapiemerkmal	Kombinationsgruppe	Sorafenibgruppe
TACE+ S Patienten	13 (81%)	-
SIRT+ S Patienten	3 (19%)	-
Sorafenibpatienten	-	21 (100%)
Therapiedetails		
- Erst TACE, dann S dazu	6 (37,5%)	-
- Zeitgleicher Beginn	5 (31,2%)	-
- Erst S, dann TACE dazu	1 (6,2%)	-
- SIRT+S	3 (18,8%)	-
- TACE, SIRT+S	1 (6,2%)	-
- Nur S	-	21 (100%)
Unterbrechung der Sorafenibtherapie	2 (12,5%)	3 (14,3%)
Dosisreduktion der Sorafenibtherapie	4 (25%)	2 (9,5%)
Hand-Fuß-Syndrom	4 (25%)	1 (4,8%)
TACE-Anzahl pro Patient		
- Median	4	-
- Mittelwert	4,8	-

- SD	2,833	
- Minimum	1	
- Maximum	10	
Dauer der TACE-Therapie (Monate)		
- Median	9	
- Mittelwert	9,1	
- SD	7,376	-
- Minimum	0	
- Maximum	25	
Anzahl der SIRT pro Patient		
- Median	1,5	
- Mittelwert	1,5	
- SD	0,577	-
- Minimum	1	
- Maximum	2	
Vorthera pierte Patienten	8 (50%)	12 (57,1%)
Therapiedauer der Studie (Monate)		
- Median	11,0	5,0
- Mittelwert	11,9	7,9
- SD	9,692	6,418
- Minimum	1	1
- Maximum	34	23
Gesamttherapiedauer (Monate)		
- Mittelwert	9,6	
- Median	8,0	
- SD	8,136	
- Minimum	1	
- Maximum	34	
Noch therapierte Patienten bei Studienende	6 (37,5%)	2 (9,5%)
Beobachtungszeit ab Metastasierung/ Therapiebeginn (Monate)		
- Mittelwert	9,8	
- Median	7,0	
- SD	8,218	
- Minimum	1	
- Maximum	33	

Tab. 8: Behandlungsmodalitäten in der Kombinations- und Sorafenibgruppe

Die TACE+S Patienten erhielten im Mittel 4,8 TACE-Behandlungen und hatten eine mediane TACE-Therapiezeit von 9 Monaten. Die SIRT+S Patienten erhielten im Mittel 1,5 SIRT-Behandlungen. Der Anteil der vorthera pierten Patienten betrug in den Gruppen 50% bzw. 57% und war schon zuvor als *Matching*-Kriterium als gut vergleichbar evaluiert worden. Insgesamt betrug die mediane Therapiedauer der Studie 8,0 Monate, respektive 11,0 Monate in der

Kombinationsgruppe und 5,0 Monate in der Sorafenibgruppe. Die mediane Beobachtungszeit von allen Patienten betrug ebenfalls 7,0 Monate (Mittelwert 9,8 Monate). Zum letzten Beobachtungszeitpunkt befanden sich noch insgesamt 8 Patienten unter Studientherapie (21,6%), davon 6 (37,5%) aus der Kombinationsgruppe und nur 2 (9,5%) aus der Sorafenibgruppe.

4.6 Überlebenszeit

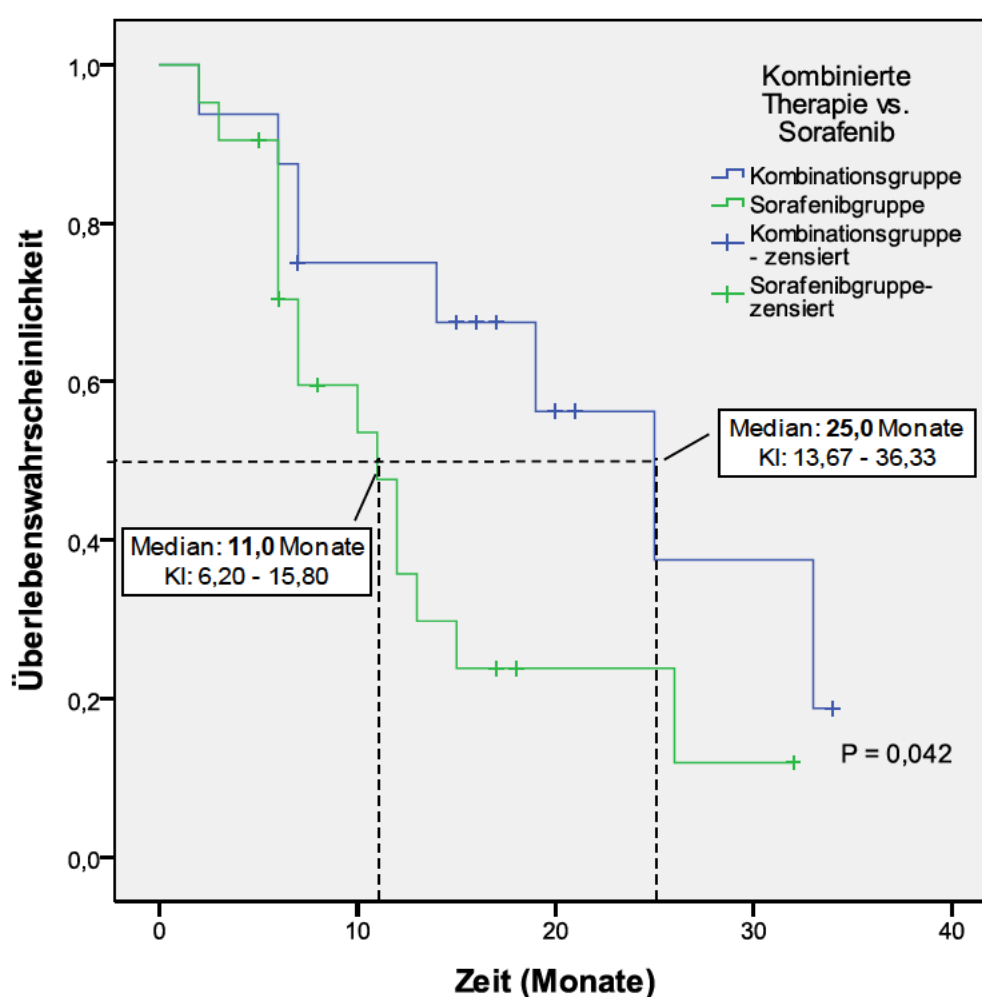


Abb. 8: Überlebenszeit ab Metastasierung unter Kombinations- bzw. Sorafenibtherapie

Die Frage nach dem Vorteil für die Patienten, die kombiniert mit lokaler TACE bzw. SIRT und zugleich Sorafenib therapiert wurden, wurde primär durch die Untersuchung des Gesamtüberlebens beider Gruppen beantwortet. Dabei zeigten sich ab dem Zeitpunkt der Metastasierung und damit ab Therapiebeginn mediane Überlebenszeiten von 25,0 Monaten unter Kombinationstherapie aus Sorafenib und TACE/SIRT (95% Konfidenzintervall: (KI) 13,67-36,33 Monate)

versus 11,0 Monate unter reiner Sorafenibtherapie (95% KI: 6,20-15,80 Monate). Die Kaplan-Meier-Überlebensfunktion in Abbildung 8 zeigte deutlich differente Überlebenskurven beider Gruppen und der durchgeführte *Log-Rank*-Test einen statistisch signifikanten Unterschied ($P = 0,042$) im Überleben zwischen beiden Gruppen zugunsten der Kombinationsgruppe ab Zeitpunkt der Metastasierung und damit ab Therapiebeginn. Dies ließ auf einen möglichen Vorteil der bei der Kombinationsgruppe angewandten lokalen Lebertherapie in Form von TACE oder SIRT zusätzlich zur Sorafenibtherapie schließen.

Zudem zeigten die in Tabelle 9 abgeleiteten Überlebensraten zu bestimmten Beobachtungszeitpunkten durchgehend und vor allem ab dem Zeitraum von 12 Monaten bessere Ergebnisse in der Kombinationsgruppe als in der Sorafenibgruppe. Erstere verzeichnete beispielsweise 12-Monats-Überlebensraten von 75% und 24-Monats-Überlebensraten von 56%, wohingegen nach 12 Monaten nur noch 47% der Sorafenibpatienten und nach 24 Monaten nur noch 24% derselben am Leben waren.

Zeit ab Therapiebeginn	Überlebensrate Kombinationsgruppe (%)	Überlebensrate Sorafenibgruppe (%)
6 Monate	94	90
12 Monate	75	47
18 Monate	67	24
24 Monate	56	24
30 Monate	38	12

Tab. 9: Überlebensraten in der Kombinations- und Sorafenibgruppe

Ebenfalls berechnet wurden zudem die medianen Überlebenszeiten beider Gruppen ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnosestellung der HCC-Erkrankung. Hierbei lagen die medianen Überlebenszeiten bei 25,0 Monaten (95% KI: 11,84-38,16 Monate) der Kombinationsgruppe versus 22,0 Monate (95% KI: 6,48-37,52 Monate) der Sorafenibgruppe. Der *Log-Rank*-Test zeigte jedoch hierbei keinen statistisch signifikanten Unterschied im Überleben beider Gruppen ($P = 0,681$).

4.7 Zeit bis zum Progress

Zusätzlich zum Gesamtüberleben wurde die Zeit bis zum Progress in den beiden unterschiedlich therapierten Gruppen untersucht. Hierbei wurde unterschieden in „Zeit bis zum Gesamtprogress der Erkrankung“, was durch den Zeitpunkt eines intra- und/oder extrahepatischen Progresses nach den radiologischen RECIST-Kriterien definiert wurde, sowie nochmals spezifisch zwischen einem rein intra- bzw. rein extrahepatischen Progress. Dies wurde durch die „Zeit bis zum intrahepatischen Progress“ bzw. „Zeit bis zum extrahepatischen Progress“ untersucht. Wie schon in Unterkapitel 3.2.3 geschildert, ist das Vorliegen eines Progresses nach den RECIST-Kriterien folgendermaßen definiert: mindestens 20% Zunahme des Gesamtdurchmessers der anfangs festgelegten *Target Lesions* im Vergleich zu der Untersuchung mit dem kleinsten Gesamtdurchmesser im Verlauf (= intrahepatisches Progressereignis) bzw. ein eindeutiger Progress der *Non Target Lesions* oder das Auftreten neuer Tumorkläsionen (= extrahepatisches Progressereignis). Liegt entweder ein intra- oder ein extrahepatisches Progressereignis vor, so liegt entsprechend auch ein „Gesamtprogress“ der HCC-Erkrankung vor (Eisenhauer et al. 2009).

Die folgenden Abbildungen 9-11 zeigen die mittels Kaplan-Meier-Funktion dargestellten zeitlichen Verlaufskurven des jeweiligen Progresses. Jede Stufe nach oben stellt ein Progress-Ereignis dar, das heißt, zum jeweiligen Zeitpunkt erfuhr ein Patient der Gruppe einen nach RECIST definierten Progress seiner HCC-Erkrankung (siehe oben).

Abbildung 9 zeigt die Verlaufskurven des Gesamtprogresses in beiden Gruppen. Bei Betrachtung der beiden Graphen konnte rein optisch kein Unterschied im Verlauf beobachtet werden. Nach *Log-Rank*-Test war mit einem P-Wert von 0,531 ebenfalls kein Unterschied zwischen den Zeiten zum Gesamtprogress nachzuweisen. Dies wäre möglicherweise auch durch die geringen Fallzahlen erklärbar. Die medianen Zeiten bis zum Gesamtprogress betrugen in den beiden Gruppen 7,0 Monate (Kombinationsgruppe) (95% KI: 5,31-8,69 Monate) respektive 5,0 Monate (Sorafenibgruppe) (95% KI: 3,02-6,98 Monate), woraus sich kein sichtbarer Vorteil der Kombinationsgruppe ableiten ließ.

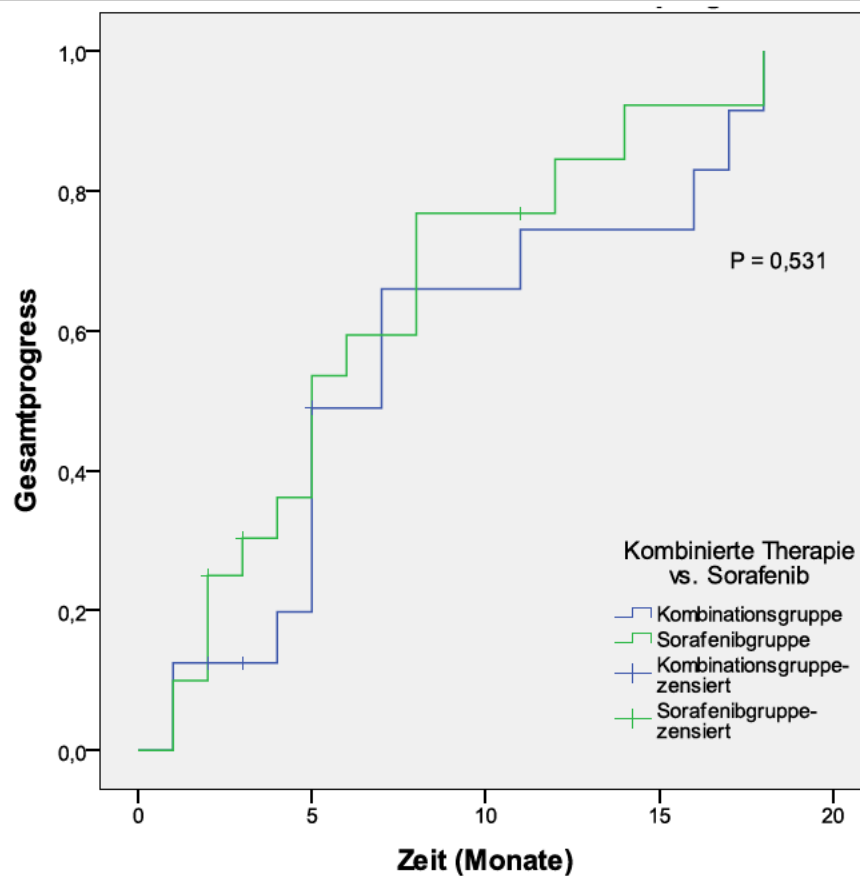


Abb. 9: Zeit bis zum Gesamtprogress in der Kombinations- und Sorafenibgruppe

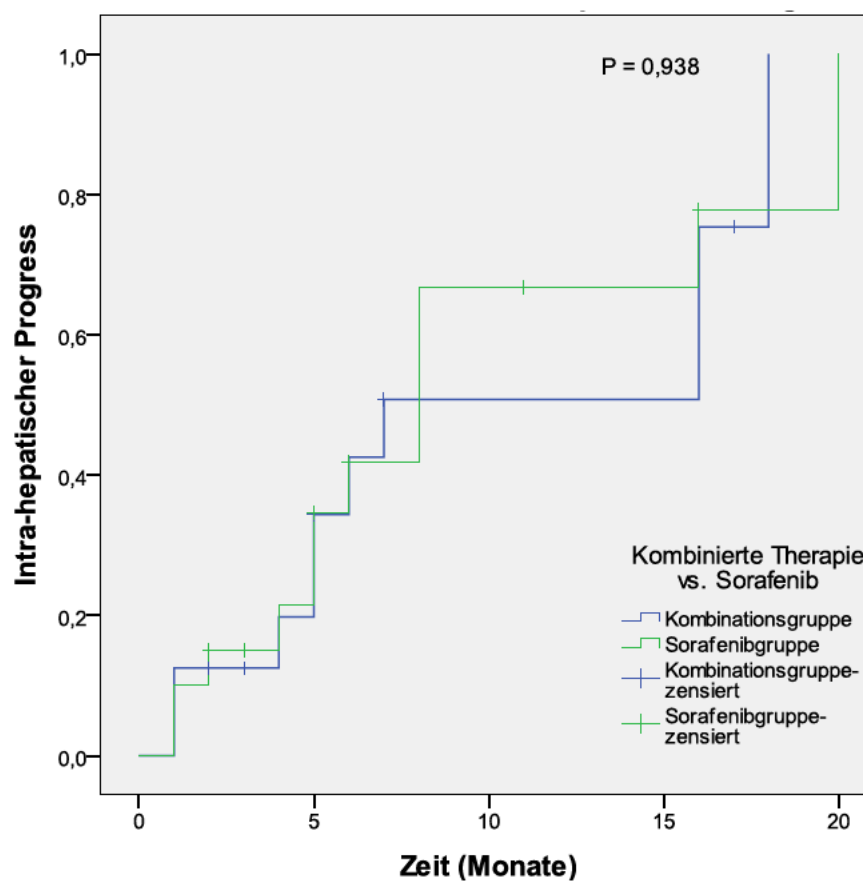


Abb. 10: Zeit bis zum intrahepatischen Progress in der Kombinations- und Sorafenibgruppe

Betrachtete man in Abbildung 10 die Zeit bis zum rein intrahepatischen Progress, so glichen sich die beiden Graphen, außer im oberen Drittel, optisch doch sehr. Die intrahepatische Zeit bis zum Progress schien demnach zwischen beiden Gruppen vergleichbar und auch im *Log-Rank-Test* ergab sich kein signifikanter Unterschied ($P = 0,938$). Aus diesem Ergebnis ließ sich wider Erwarten kein statistisch signifikanter Vorteil der zusätzlichen lokalen Therapie an der Leber darstellen. Die mediane Zeit bis zum intrahepatischen Progress belief sich auf 7,0 Monate (95% KI: 0-15,23 Monate) in der Kombinationsgruppe und auf 8,0 Monate (95% KI: 5,96-10,04 Monate) in der Sorafenibgruppe.

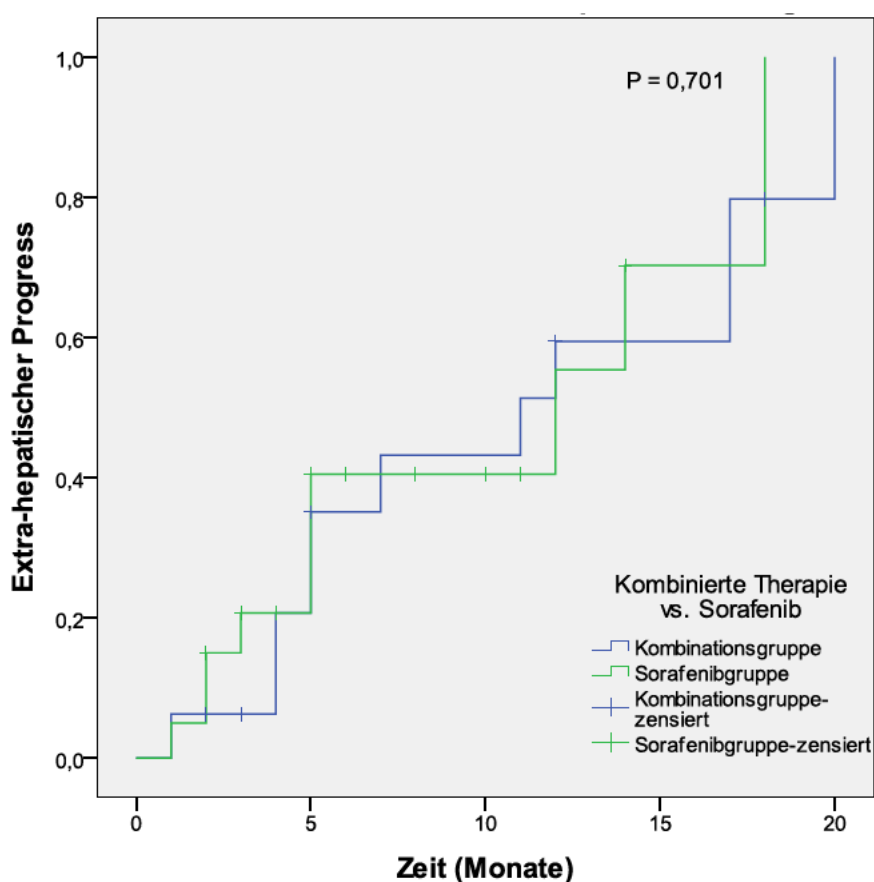


Abb. 11: Zeit bis zum extrahepatischen Progress in der Kombinations- und Sorafenibgruppe

Die beiden Graphen bezüglich der Zeit bis zum extrahepatischen Progress in Abbildung 11 ähnelten sich wie zu erwarten im gesamten Verlauf stark und ließen auf keinen Vorteil der einen oder anderen Gruppe schließen. Zudem war der *Log-Rank-Test* erwartungsgemäß mit einem P-Wert von 0,701 auch nicht statistisch signifikant.

Die medianen Zeiten bis zum rein extrahepatischen Progress ergaben 11,0 Monate (95% KI: 2,68-19,32 Monate) in der Kombinations- versus 12,0 Monate (95% KI: 0-26,53) in der Sorafenibgruppe und waren daher in beiden Gruppen deutlich länger als die des intrahepatischen Progresses, wie in Abbildung 12 dargestellt. Die Zeit bis zum Gesamtprogress stellte in beiden Therapiegruppen die kürzeste Zeitspanne dar, wobei sich hier die Kombinationsgruppe 7 Monate und die Sorafenibgruppe 5 Monate in einer stabilen bzw. nicht-progredienten Erkrankungsphase halten konnte.

In der Gesamtbeschau der Ergebnisse zu den Zeiten bis zum Progress konnte hier kein Unterschied bzw. Vorteil einer der beiden Therapiegruppen nachgewiesen werden.

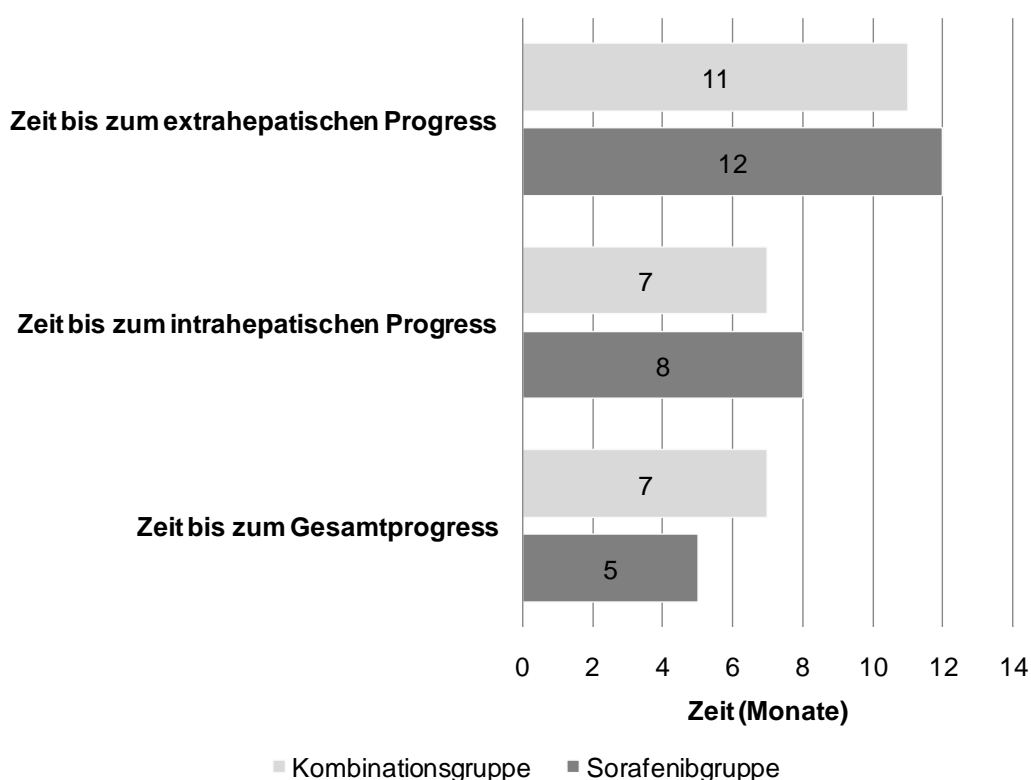


Abb. 12: Mediane Zeiten bis zum Progress in der Kombinations- und Sorafenibgruppe

4.8 Therapieansprechen

Das Therapieansprechen wurde ab Therapiebeginn in den Zeitintervallen von 3, 6, 9 und 12 Monaten untersucht und nach den RECIST-Kriterien in die vier Subgruppen *Complete Response/* Komplettansprechen (CR), *Partial Response/* Partialansprechen (PR), *Stable Disease/* Stabile Erkrankung (SD) und

Progressive Disease/ Krankheitsprogress (PD) eingeteilt (Eisenhauer et al. 2009). Dabei wurde der Gesamtprogress, bestehend aus intra- und extrahepatischem Progress, zur Evaluierung des Therapieansprechens verwendet. In der nachfolgenden Abbildung 13 wurde das Therapieansprechen bei den dafür evaluierbaren Patienten jeder Gruppe nach den festgelegten Zeitintervallen dargestellt. Da es in den Untersuchungen keinen einzigen Fall von CR gab, bestehen die Diagramme jeweils aus der Unterteilung in PR, SD und PD.

Die Kombinationsgruppe zeigte überwiegend einen höheren Prozentsatz an SD und PR im Verlauf und ließ somit auf einen günstigeren Krankheitsverlauf schließen. Nach 3 und 6 Monaten gab es ebenfalls nur in der Kombinationsgruppe sogar jeweils 7% PR, was in der reinen Sorafenibgruppe nicht nachzuweisen war. Die prozentualen Werte beziehen sich jeweils auf die Zahl der evaluierbaren Patienten jedes Zeitintervalls. Gründe für die fehlende Evaluierbarkeit mancher Patienten waren Fälle von fehlenden Beobachtungen aufgrund ungeplanten Ausscheidens im Beobachtungsverlauf (siehe Abbildung 13).

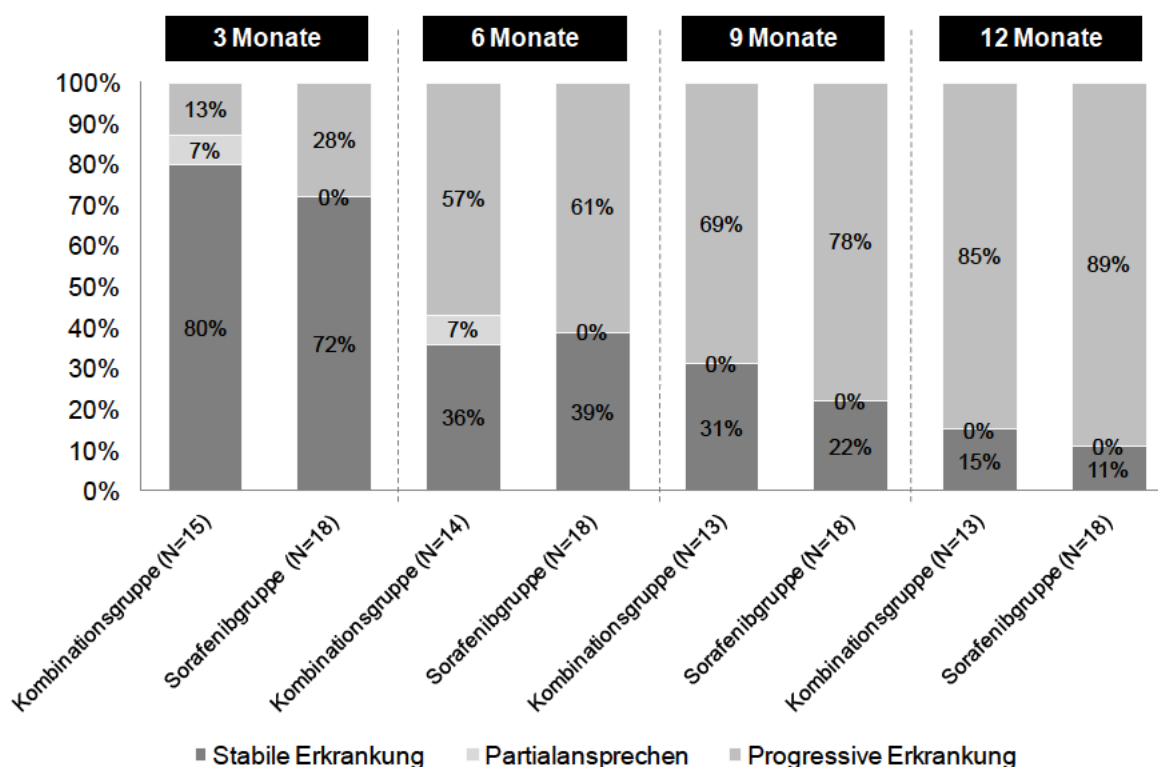


Abb. 13: Therapieansprechen nach 3-12 Monaten in der Kombinations- und Sorafenibgruppe

Nach 3 Monaten hatten 80% der ursprünglichen Kombinationsgruppe eine SD und 7% eine PR, wohingegen die Sorafenibgruppe mit 72% SD und 0% PR ein wenig schlechteres Therapieansprechen zeigte. Nur 13% hatten somit nach 3 Monaten eine PD in der Kombinationsgruppe, wohingegen sich bereits 28% der Sorafenibpatienten in PD befanden. Nach 6 Monaten waren nur noch 36% der Patienten der Kombinationsgruppe im Zustand einer SD und wiederum 7% in PR. Im Vergleich dazu zeigte die Sorafenibgruppe zu diesem Zeitpunkt mit 39% SD ähnlich stabile Werte, jedoch keinen Fall von PR.

Im weiteren Verlauf verzeichnete wiederum die Kombinationsgruppe mit 31% SD nach 9 Monaten und 15% SD nach 12 Monaten ein besseres Therapieansprechen und war damit im Vorteil gegenüber den 22% SD bzw. 11% SD in der Sorafenibgruppe nach 9 bzw. nach 12 Monaten (siehe Abbildung 13). Nach 12 Monaten war unter beiden Therapieformen die Mehrzahl der Patienten progredient, mit 85% PD in der Kombinations- und 89% PD in der Sorafenibgruppe.

Zur weiteren Verdeutlichung des Therapieansprechens dient auch Abbildung 14, welche die *Disease-Control-Rate*/ Krankheitskontrollrate nach 3, 6, 9 und 12 Monaten in beiden Gruppen darstellt. Eine *Controlled Disease*/ Krankheitskontrolle (CD) ist definiert als die Summe aller Fälle von Stabiler Erkrankung, Partialansprechen und Komplettansprechen und verdeutlicht daher, bei welchem Prozentsatz in jeder Gruppe ein Progress der HCC-Erkrankung verhindert werden konnte.

So verzeichneten 13 Patienten in der Kombinationsgruppe eine CD (87%) nach 3 Monaten. Nach 6 Monaten waren es noch 6 Patienten (43%), nach 9 Monaten 4 Patienten (31%) und nach 12 Monaten noch 2 Patienten (15%) mit CD (siehe Abbildung 14). In der Sorafenibgruppe hatten nach 3 Monaten noch 13 von beobachtbaren 18 Patienten (72%) eine CD und nach 6 bzw. 9 bzw. 12 Monaten noch 7 (39%) bzw. 4 (22%) bzw. 2 Patienten (11%) eine CD. Die Unterschiede in der *Disease-Control-Rate* wurden statistisch getestet, zeigten jedoch keine statistische Signifikanz (siehe Abbildung 14).

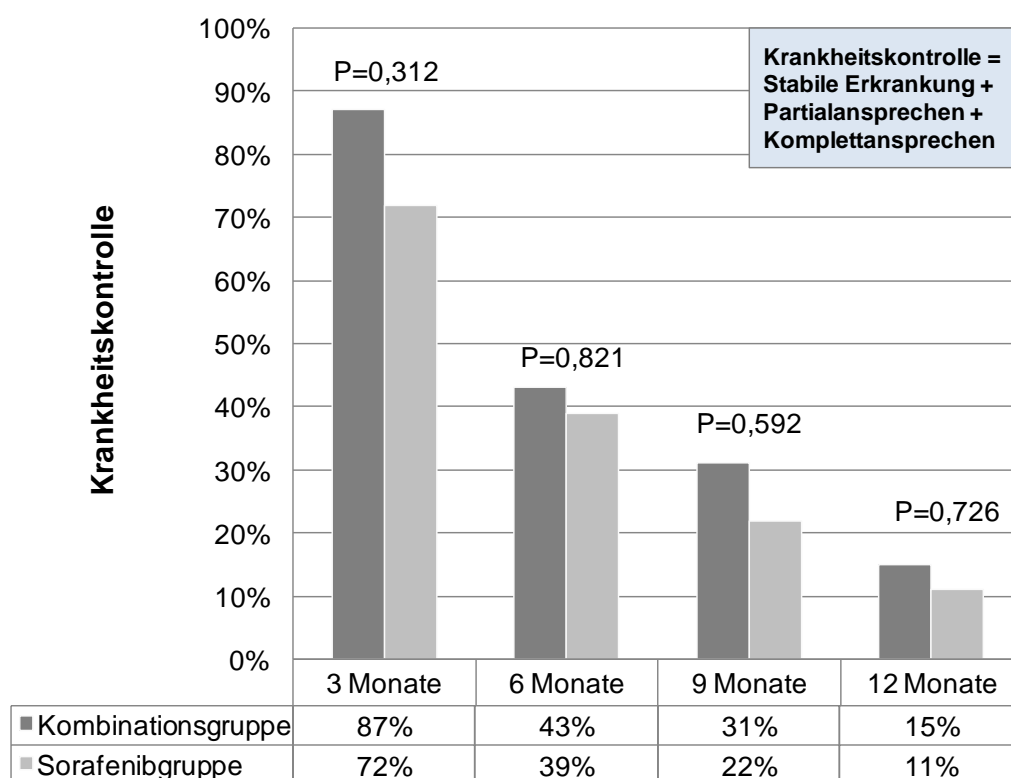


Abb. 14: Krankheitskontrollrate

4.9 Evaluation von Prognosefaktoren

Um einen Hinweis auf die das Gesamtüberleben von extrahepatisch metastasierten HCC-Patienten bestimmenden prognostischen Variablen zu erhalten, wurden ausgewählte *Baseline*-Charakteristika der gesamten Studienpatienten zunächst in einer univariaten Analyse untersucht. Dabei wurden die numerischen Variablen mittels *Log-Rank*-Test und die metrischen Variablen mittels Cox-Regressionsanalyse getestet. Die folgenden unterstrichenen Patientenvariablen, Tumorcharakteristika bzw. Behandlungsstrategien in Tabelle 10 zeigten dabei eine statistische Signifikanz zum Signifikanzniveau $P < 0,05$. Mehrere Laborwerte wie Albumin, Bilirubin, etc. lagen beim Großteil der Patienten im Normbereich, woraufhin auf deren Auswertung als Prognose-relevanter Faktor verzichtet wurde. Voraussetzung für die Auswertung der Laborparameter war demnach eine Abweichung vom Normbereich, da ein normalwertiger Laborwert nicht als sinnvoller Prognose-Faktor schien.

Die klinischen Charakteristika wie Fieber ($P = 0,035$) und Diarrhö ($P = 0,001$) zum Metastasierungszeitpunkt bzw. Therapiebeginn zeigten einen negativen Einfluss auf das Überleben der Patienten, sowie die intrahepatische Tumorgröße ($P = 0,036$) und das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen ($P = 0,019$). Die Laborwerte Gamma-GT ($P = 0,002$), Hämoglobin ($P = 0,027$), alkalische Phosphatase ($P = 0,018$) und Cholinesterase ($P = 0,041$) zeigten ebenfalls statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben (Mittelwerte). Dabei waren ein im Mittel höherer Hämoglobinwert sowie ein höherer Wert der Cholinesterase mit einem besseren Überleben assoziiert. Die *Hazard-Ratios* lagen hierfür bei 0,771 für Hämoglobin ($P = 0,027$) sowie bei 0,696 für Cholinesterase ($P = 0,041$).

Eine Anwendung der Kombinationstherapie aus TACE+S bzw. SIRT+S zeigte auch in dieser Auswertung (siehe Tabelle 10), wie schon bei Betrachtung der Überlebenszeiten beschrieben, einen statistisch signifikanten Prognosevorteil für die Patienten ($P = 0,042$) im Gegensatz zur alleinigen Sorafenibtherapie. Patienten, die in dieser Studie der Kombinationsgruppe zugehörig waren, hatten mediane Überlebenszeiten von 25,0 Monaten (KI: 13,67 – 36,33 Monate) im Gegensatz zu 11,0 Monaten (KI: 6,20 – 15,80 Monate), die die Patienten in der Sorafenibgruppe aufwiesen. Dieser Überlebensvorteil der Kombinationsgruppe war statistisch signifikant ($P = 0,042$). Die Anwendung der Kombinationstherapie aus TACE+S bzw. SIRT+S zeigte sich daher als ein univariat signifikanter Prognosefaktor bezüglich des Überlebens. Zudem erwies sich auch die Anwendung von TACE an sich als univariat signifikant vorteilhaft für das Überleben ($P = 0,047$). Dies spricht für die erfolgreiche Anwendung von TACE bzw. lokoregionären Verfahren zusätzlich zur systemischen Sorafenibtherapie im untersuchten Patientengut.

Faktor	P-Wert	Hazard-Ratio
Geschlecht	0,774	-
Alter	0,586	0,987
Leberzirrhose (ja/nein)	0,707	-
Fatigue (ja/nein)	0,273	-
<u>Fieber (ja/nein)</u>	<u>0,035</u>	-
Gewichtsverlust (ja/nein)	0,052	-
Schmerzen (ja/nein)	0,802	-
<u>Diarrhö (ja/nein)</u>	<u>0,001</u>	-
Aszites (fehlend/leicht/schwer)	0,801	-
ECOG (0/1/2)	0,110	-
Pfortaderthrombose (offene/Teil-/vollständige	0,208	-
<u>Intrahepatischer Tumordurchmesser</u>	<u>0,036</u>	1,075
Lungenmetastasen (ja/nein)	0,161	-
<u>Lymphknotenmetastasen (ja/nein)</u>	<u>0,019</u>	-
Knochenmetastasen (ja/nein)	0,379	-
Tumorzvolumen (%)	0,224	1,015
Tumoranzahl	0,286	1,001
AFP (ng/ml)	0,140	1,000
CRP (mg/dl)	0,677	1,026
<u>Gamma-GT (U/l)</u>	<u>0,002</u>	1,004
<u>Hb (g/dl)</u>	<u>0,027</u>	0,771
<u>Alk. Phosphatase (U/l)</u>	<u>0,018</u>	1,004
<u>Cholinesterase (U/l)</u>	<u>0,041</u>	0,696
<u>Kombinationstherapie (ja/nein)</u>	<u>0,042</u>	-
<u>TACE (ja/nein)</u>	<u>0,047</u>	-
SIRT (ja/nein)	0,502	-

Tab. 10: Univariate Analyse der Prognosefaktoren für das Überleben von HCC-Patienten im Stadium BCLC C mit extrahepatischer Metastasierung, Child-Stadium A-B

Faktor	P-Wert	Hazard-Ratio	95% KI (Hazard-Ratio)
<u>Fieber</u>	<u>0,006</u>	1409,340	8,190- 242520,845
Diarrhö	0,740	2,258	0,018- 279,373
Intrahepatischer	0,287	1,103	0,921- 1,322
Lymphknotenmetastasen	0,636	1,611	0,223- 11,627
<u>Gamma-GT</u>	<u>0,008</u>	1,011	1,003- 1,018
Hb	0,738	0,903	0,497- 1,642
Alk. Phosphatase	0,224	1,008	0,995- 1,020
Cholinesterase	0,102	0,441	0,165- 1,176
Kombinationstherapie	0,527	0,412	0,26- 6,424
TACE	0,257	0,164	0,007- 3,719

Tab. 11: Multivariate Analyse der Prognosefaktoren für das Überleben von HCC-Patienten im Stadium BCLC C mit extrahepatischer Metastasierung, Child-Stadium A-B

Nach einer multivariaten Auswertung der univariat signifikanten Variablen mittels Cox-Regressions-Analyse, blieben als Charakteristika in der Tabelle 11 nur noch der Laborwert Gamma-GT und das klinische Symptom Fieber statistisch signifikant hinsichtlich der Prognose. Dabei verschlechterten beide Faktoren das Überleben der extrahepatisch metastasierten HCC-Patienten bzw. verschlechterte eine erhöhter Wert der Gamma-GT und ein Vorliegen von Fieber zum Metastasierungszeitpunkt die Überlebensprognose der Patienten dieser Studie.

5 Diskussion

Im folgenden Diskussionsteil werden zunächst die Ergebnisse dieser Arbeit kurz zusammengefasst. Im Anschluss erfolgen eine Diskussion der erarbeiteten Ergebnisse und ein Vergleich mit der Literatur. Desweiteren werden Limitationen dieser Studie aufgezeigt und schließlich die Relevanz der Ergebnisse verdeutlicht und ein Ausblick auf zukünftige klinische Arbeiten gegeben.

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Fragestellung dieser Arbeit lautete, ob HCC-Patienten im Stadium BCLC C mit Fernmetastasen von einer zusätzlich zur Sorafenibtherapie lokoregionären TACE/SIRT Anwendung profitieren würden. Dies wurde anhand eines retrospektiven Vergleichs zweier unterschiedlich therapierter Gruppen von HCC-Patienten untersucht. Dabei handelte es sich um Patienten im Stadium BCLC C, Child-Stadium A-B und extrahepatischer Metastasierung. Eine Gruppe von 16 Patienten wurde durch eine kombinierte Therapie mittels lokalen leberspezifischen Maßnahmen wie TACE oder SIRT und zeitgleich systemischer Sorafenibtherapie behandelt, die zweite Gruppe von 21 Patienten erhielt dagegen nur den bisherigen Goldstandard Sorafenib ohne eine lokale Therapie.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit ab Therapiebeginn erwies sich in der Kombinationsgruppe (Mediane Überlebenszeit 25,0 Monate) als statistisch signifikant höher als in der Sorafenibgruppe (Mediane Überlebenszeit 11,0 Monate), was Hinweis auf einen Vorteil der kombinierten Therapie gibt. Auch die Überlebensraten nach 6, 12, 18, 24 und 30 Monaten nach Therapiebeginn zeigten einen durchgehenden Vorteil der Kombinationsgruppe gegenüber der Sorafenibgruppe, vor allem ab 12 Monaten imponierte deren vorteilhafter Verlauf sehr deutlich. Hinsichtlich der Zeit bis zum Progress wurde zwischen einem Gesamtprogress der Erkrankung sowie rein intrahepatischem und rein extrahepatischem Progress unterschieden. Die Kombinationsgruppe zeigte mit 7 Monaten im Vergleich zu 5 Monaten in der Sorafenibgruppe eine

vergleichbare mediane Zeitspanne bis zum Gesamtprogress, es konnte hierbei kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen nachgewiesen werden. Auch die mediane Zeit bis zum intrahepatischen Progress unter Kombinationstherapie lag mit 7 Monaten im Bereich der der Sorafenibgruppe und ließ ebenfalls keinen signifikanten Unterschied aufzeigen. Das Therapieansprechen sowie die Krankheitskontrollrate verdeutlichten jedoch 3, 6, 9 und 12 Monate nach Therapiebeginn überwiegend höhere Raten an Stabiler Erkrankung, Partialansprechen und somit einer Krankheitskontrolle in der Kombinationsgruppe. Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte hierbei aber nicht dargestellt werden. So befanden sich z. B. 3 Monate nach Therapiebeginn 87% der Patienten der Kombinationsgruppe im Stadium einer Krankheitskontrolle, in der Sorafenibgruppe zu diesem Zeitpunkt dagegen 72%.

Auf die Frage nach den zu identifizierenden Prognose-relevanten Faktoren eines HCC-Patienten im Stadium BCLC C mit extrahepatischer Metastasierung ließen sich nach univariater Analyse 10 Faktoren statistisch signifikant nachweisen. Diese waren Fieber, Diarrhö, intrahepatischer Tumordurchmesser, Lymphknotenmetastasen, Gamma-GT und alkalische Phosphatase mit einer Verschlechterung der Überlebenswahrscheinlichkeit, sowie die Anwendung der Kombinationstherapie, Anwendung der TACE, der Hämoglobinwert und Wert der Cholinesterase mit einer Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit. Nach einer multivariaten Analyse blieben noch der Laborwert Gamma-GT und das Fieber mit statistisch signifikantem Einfluss auf das Gesamtüberleben.

Die in dieser Arbeit dargestellten Ergebnisse geben erste Hinweise auf einen möglichen Überlebensvorteil durch die zusätzliche Anwendung von lokoregionären Verfahren an der Leber zusätzlich zur systemischen Sorafenibtherapie bei metastasierten HCC-Patienten.

5.2 Diskussion der Ergebnisse und Literaturvergleich

Die Zusammenfassung der wichtigsten *Baseline*-Charakteristika als definierte *Matching*-Kriterien diente der Sicherung der Vergleichbarkeit der beiden Therapiegruppen. Daher wurden die Gruppen anhand dieser Kriterien auf ihre Vergleichbarkeit überprüft, um eine Grundlage für die weiteren Untersuchungen

zu bilden. Die bereits rein optisch sehr ähnlichen Werte der *Matching*-Kriterien beider Gruppen unterschieden sich auch nach statistischer Testung nicht signifikant. Somit konnte die Nullhypothese, dass sich beide Gruppen vergleichbar zusammensetzen, nicht widerlegt werden und die Gruppen in derselben Form belassen werden.

Im Gegensatz zur Geschlechtsverteilung von genau 81% männlichen Patienten in beiden Gruppen lag der Altersmedian in der Sorafenibgruppe mit 65 Jahren leicht über dem der Kombinationsgruppe mit 61 Jahren. Der geringe Unterschied von 4 Jahren schien aber nicht relevant genug, um das schlechtere Überleben der Sorafenibgruppe darauf zurückführen zu können. Beispielsweise lag der Altersmedian einer aktuellen prospektiven Studie von Pawlik und Mitarbeitern zu einer ähnlichen Kombinationstherapie mit 63 Jahren ebenfalls zwischen den beiden hier dargestellten Werten (Pawlik et al. 2011).

Auch zeichnete sich die Sorafenibgruppe durch einen geringeren Anteil an Lungenmetastasen im Vergleich zu anderen Metastasenorten aus. Hier hatten 33% der Sorafenibpatienten zu Therapiebeginn Lungenmetastasen, in der Kombinationsgruppe waren es 50%. In einer 2007 vorgestellten asiatischen Studie zum Überleben von 151 metastasierten HCC-Patienten betrug der Anteil der lungenmetastasierten Patienten 47%, was in etwa dem unserer Kombinationsgruppe entsprach (Uka et al. 2007). Patienten mit Lungenmetastasierung scheinen laut Yau und Mitarbeitern im Vergleich zu anderen Metastasenlokalisationen einer schlechteren Prognose zu unterliegen. Als Grund dafür wurde unter Anderem ein schlechtes Ansprechen auf Sorafenib bei Vorliegen von Lungenmetastasen aufgezeigt (Yau et al. 2009). Nahm man dies als Ausgangspunkt unseres Gruppenvergleichs, so schien der geringere Anteil an Lungenmetastasen eher der Sorafenibgruppe einen Vorteil bezüglich der Grundvoraussetzungen und folglich bezüglich der Prognose zuzuschreiben. Dies wurde jedoch durch die trotzdem besseren Überlebenszeiten der Kombinationsgruppe widerlegt.

Die Verteilung der Child-Pugh-Stadien A zu B beider Gruppen war wiederum mit 70% zu 30% bzw. 71% zu 28% in Kombinationsgruppe bzw. Sorafenibgruppe fast identisch und der Ausschluss von Child-C-Patienten erfolgte ebenso in vergleichbarer aktueller Literatur zur fortgeschrittenen HCC-Erkrankung. Pawlik

und Mitarbeiter stellten 2011 mit 89% Child A zu 11% Child B Patienten vergleichbare Leberfunktionszustände in ihrem Patientengut vor (Pawlik et al. 2011). Das *Matching*-Kriterium der intrahepatischen Tumorlast lag im Median bei 11,5% bzw. 12% in beiden Gruppen und bietet ebenfalls keinen Angriffspunkt zur Diskussion des jeweilig unterschiedlichen Überlebens oder Therapieansprechens. Und auch der vergleichbare Anteil vortherspielter Patienten in Kombinations- und Sorafenibgruppe mit 50% und 57% war ohne signifikanten Unterschied, was auch in diesem Punkt die Vergleichbarkeit der beiden Gruppen belegte.

Nun wird auf die weiteren *Baseline*-Charakteristika eingegangen. Hierbei fiel bei Betrachtung des Metastasierungsstatus bei Erstdiagnose (ED) unserer HCC-Patienten eine ungleiche Verteilung zwischen den beiden Gruppen auf. Während in der Kombinationsgruppe 56,2% der Patienten bereits bei ED Metastasen präsentierten, waren es nur 38,1% in der Sorafenibgruppe. Dies könnte andererseits darauf schließen lassen, dass in unserem retrospektiv erhobenen Patientengut diejenigen Patienten, die sich bei ED bereits fernmetastasiert präsentierten, eher eine Kombinationstherapie vorgeschlagen wurde, als denen, die erst im Verlauf ihrer Tumorerkrankung Metastasen entwickelt hatten. Der Unterschied dieser Verteilung war zwar statistisch nicht signifikant ($P = 0,272$), dennoch könnte er Hinweis darauf bieten, dass Patienten, die unter anderen Therapien im Verlauf progredient wurden, eher nach Leitlinien durch reine Sorafenibanwendung behandelt wurden und ein kombinierter Ansatz somit nicht mehr erwogen wurde.

Desweiteren präsentierten 12,5% der Kombinationspatienten eine Pfortaderteilthrombose und 28,6% der Sorafenibpatienten. Zudem hatten zusätzlich 2 (9,5%) der Sorafenibpatienten einen vollständigen Pfortaderverschluss ($P = 0,181$). Dies kam in der Kombinationsgruppe nicht vor, hätte zudem auch eine Kontraindikation der TACE dargestellt. Da eine vollständige Pfortaderthrombose aber einen leichten Nachteil der Sorafenibgruppe hinsichtlich des erwarteten Überlebens vermuten lassen könnte, ist dieser Punkt kritisch zu sehen. Ob jedoch Patienten mit totalem Verschluss von derartigen Studien in Zukunft ganz ausgeschlossen werden sollten, bleibt ebenfalls kritisch zu diskutieren.

Auf einen Aspekt der Fernmetastasierung wurde bereits oben bei den *Matching*-Kriterien eingegangen, in dem es um den Anteil der lungenmetastasierten Patienten unserer Therapiegruppen ging. Die in Studien mit schlechterer Prognose assoziierten pulmonalen Metastasen machten mit 50% den größten Anteil der Fernmetastasierung in der Kombinationsgruppe aus (Uka et al. 2007; Yau et al. 2009). In der Sorafenibgruppe dagegen hatten 71,4% der Patienten Lymphknotenmetastasen, was somit den dort größten Anteil darstellte. Zum Vergleich waren in der Kombinationsgruppe dagegen nur 37,5% der Patienten lymphknotenmetastasiert. Diese deutlich sichtbare Diskrepanz war auch statistisch signifikant ($P = 0,039$). Ob das schlechtere Überleben der Sorafenibgruppe damit zusammenhing, schien nach der Identifikation der Prognosefaktoren in unserer Studie fraglich. Zwar stellte das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen einen univariaten Prognosefaktor dar, konnte sich in der multivariaten Analyse jedoch nicht als unabhängiger Prognosefaktor behaupten. Zum Vergleich präsentierten in der prospektiven Studie von Uka und Mitarbeitern ebenfalls 47% von 151 Patienten Lungenmetastasen und 45% Lymphknotenmetastasen. Somit stimmten diese beiden Lokalisationen mit den Unseren überein (Uka et al. 2007).

Die relevantesten und häufigsten Nebenwirkungen der hier angewandten Therapien wurden im Ergebnisteil dieser Arbeit aufgeführt. Hierbei war auffällig, dass das häufiger über die Zeit unter Sorafenib auftretende Hand-Fuß-Syndrom in der Kombinations- bzw. Sorafenibgruppe 25% bzw. 4,8% betrug. Das bedeutete ein vermehrtes Auftreten dieser Sorafenib-Nebenwirkung unter gleichzeitiger zusätzlicher lokaler Therapie. Zudem erfolgte in der Kombinationsgruppe bei ebenfalls 25% der Patienten im Verlauf eine Dosisreduktion der Sorafenibmedikation, was damit in Zusammenhang zu stehen schien. In der reinen Sorafenibgruppe wurde die Dosis dagegen nur bei 2 Patienten (9,5%) angepasst. Die nahe liegende Hypothese, dass Sorafenib ohne zusätzliche Therapie besser verträglich sei und weniger Dosisanpassungen bedarf, konnte hiermit jedoch nicht geklärt werden. Selbst wenn dies zutreffend wäre, könnte das trotzdem bessere Überleben der Kombinationsgruppe unserer Studie auch folgern lassen, dass eine TACE/SIRT die abgeschwächte Sorafenibanwendung kompensiert haben könnte. Somit wäre eine Kombinationstherapie trotz eventuell häufiger nötiger Dosisreduktion

der systemischen Komponente dennoch zu empfehlen. Zum Vergleich erfolgten in zwei anderen Studien zur Kombinationstherapie Dosisreduktionen von 70% bzw. 73%, was einen deutlich höheren Anteil ausmachte als bei uns (Kudo et al. 2011; Park et al. 2012). In der primär auf Sicherheit ausgelegten prospektiven Studie von Dufour und Kollegen dagegen waren Dosisreduktionen nur bei 3 von 14 Patienten (21%) nötig (Dufour et al. 2010). Somit gibt die Literatur hier eine große Spannweite zum Vergleich an.

In unserer Studie betrug das mediane Überleben 25,0 Monate (95% KI: 13,67-36,33 Monate) in der Kombinationsgruppe und 11,0 Monate (95% KI: 6,20-15,80 Monate) in der reinen Sorafenibgruppe. Trotz der relativ geringen Fallzahl an Patienten konnte ein statistisch signifikanter Vorteil im Überleben der Kombinationsgruppe nachgewiesen werden. Während sich bei großen Fallzahlen schon geringere Unterschiede statistisch nachweisen lassen, muss bei kleinen Fallzahlen jedoch ein deutlicher Unterschied zwischen zwei Kollektiven vorliegen, um ein derartiges statistisches Ergebnis unter dem Signifikanzniveau von 0,05 zu erzielen. Dieser hier zwischen den kleinen Gruppen dargestellte Überlebensunterschied bietet in Zusammenschau mit weiteren Studien daher die realistische Grundlage zur Annahme, dass auch in einem größeren Patientenkollektiv ein Vorteil der Kombinationstherapie bestehen könnte (Dufour et al. 2010; Park et al. 2012). Somit wird die Hypothese aufgestellt, dass eine analoge Patientengruppe, sofern keine Kontraindikationen für eine lokale Therapie vorliegen, auch in zukünftigen Therapieentscheidungen von einer zusätzlichen lokalen Therapie zu Sorafenib profitieren dürfte.

Die hier nachgewiesenen Überlebenszeiten gelten sehr spezifisch für BCLC C Patienten mit Fernmetastasen, Child-Stadium A-B und ECOG 0-2, die entweder mit TACE und Sorafenib oder SIRT und Sorafenib behandelt wurden. Aktuell lassen sich mehrere Studien finden, die ebenfalls das Überleben von Patienten unter kombiniert lokal-systemischen Therapieansätzen, beispielsweise unter DEB-TACE und Sorafenib oder konventioneller TACE und Sorafenib evaluieren. Deren Patientenpopulationen bestehen jedoch oft neben den BCLC C Patienten auch zusätzlich aus BCLC B Patienten (Pawlik et al. 2011; Duan et al. 2012; Qu et al. 2012). Eine derart spezifische Studie aus ausschließlich fernmetastasierten BCLC C Patienten mit dem Goldstandard Sorafenib als

Kontrollarm wie bei uns ist bislang noch nicht durchgeführt worden. Daten zur Kombination von SIRT und Sorafenib sind bisher ebenfalls selten oder nur in Form einzelner Fallvorstellungen vorhanden (Zhao et al. 2010; Horgan et al. 2012).

Eine asiatische Studie aus dem Jahr 2011 untersuchte ebenfalls das Überleben von 251 metastasierten HCC-Patienten unter kombinierten Therapieregimen. 17 Patienten wurden hierbei durch die Kombination von systemischer Chemotherapie und TACE bzw. Transarterielle Chemoinfusion (TACI) behandelt, davon erhielten 10 Patienten kombiniert Sorafenib und TACE/TACI. Das mediane Überleben dieser 10 Patienten betrug 20,5 Monate, im Vergleich zum Überleben von 25,0 Monaten der in der hier vorliegenden Arbeit untersuchten Kombinationsgruppe. Einschränkend muss gesagt werden, dass in der asiatischen Studie nur 4 der 10 Patienten Sorafenib und TACE/TACI wirklich zeitgleich erhielten, die übrigen 6 Patienten erhielten Sorafenib erst nach einigen TACEs, ohne weitere TACE-Anwendungen danach. Patienten der asiatischen Studie, die TACE/TACI gleichzeitig mit anderen zytotoxischen Chemotherapien wie Cisplatin, Doxorubicin, Gemcitabin etc. erhielten, zeigten ein medianes Überleben von im Vergleich nur 10 Monaten. Hierdurch wird auch die Auswahl von Sorafenib als systemische Komponente der Kombinationstherapie gerechtfertigt. Eine Kontrollgruppe unter reiner Sorafenibtherapie enthielt die Studie im Vergleich zu unserer dennoch nicht (Yoo et al. 2011).

Eine weitere asiatische Studie von Uka und Mitarbeitern schien bezüglich der Ausgangsvoraussetzungen ebenfalls gut vergleichbar zu dieser Arbeit, da auch sie nur metastasierte Patienten untersuchte. Hier wurde aber unter verschiedensten, nicht näher erläuterten Therapien lediglich 4,9 Monate an medianer Überlebenszeit bei metastasierten Patienten erreicht. Dieses Ergebnis konnte in unserem Fall aufgrund der inhomogenen Therapievelfalt nur eingeschränkt als adäquates Vergleichsbeispiel zum Überleben metastasierter Patienten dienen (Uka et al. 2007).

Qu und Mitarbeiter dagegen erreichten in ihrer retrospektiven Studie in Shanghai 2012 eine mediane Überlebenszeit von 27 Monaten (95% KI: 21,9-32,1 Monate) bei BCLC B und C Patienten unter Therapie mit TACE und

Sorafenib und lagen damit in der gleichen Größenordnung der Überlebensprognose unserer Studie (25,0 Monate). Von den insgesamt 45 Patienten unter der kombinierten Therapie befanden sich 16 im BCLC B Stadium und 29 im mit unserer Kombinationsgruppe vergleichbaren BCLC C Stadium. In einer ebenfalls retrospektiv von Qu und Mitarbeitern erhobenen Kontrollgruppe aus analogen 17 BCLC B und 28 BCLC C Patienten wurde unter reiner TACE Anwendung eine mediane Überlebenszeit von 17 Monaten (95% KI: 8,9-25,0 Monate) erreicht. Der P-Wert lag bei 0,001- bei einer Fallzahl von jeweils 45 Patienten pro Gruppe. Zusätzlich untersuchte die Studie das Überleben abhängig von Pfortaderthrombose und Fernmetastasierung. Hier wurde beobachtet, dass unter der kombinierten Therapie das mediane Überleben von Patienten mit Pfortaderthrombose und Fernmetastasierung (27,2 Monate; 95% KI: 19,07-35,32 Monate) sich nicht signifikant von dem der kombiniert therapierten Patienten ohne Pfortaderthrombose und Fernmetastasierung (29,09 Monate, 95%KI: 22,76- 35,41 Monate) unterschied. Da erstere Gruppe in etwa unserer Kombinationsgruppe entsprach, ist dieses mediane Überleben von 27,2 Monaten wohl das interessanteste und passendste Ergebnis im Vergleich zu den 25,0 Monaten in unserer Studie. Es macht deutlich, dass fernmetastasierte Patienten genauso von einer kombinierten Therapie profitieren könnten, wie Patienten mit rein intrahepatischem Befall (Qu et al. 2012).

Desweiteren lag auch der Teil der TACE-Kontrollgruppe- mit Pfortaderthrombose und Metastasierung- mit einem medianen Überleben von 12,0 Monaten äußerst nahe an unserer Sorafenib-Kontrollgruppe mit 11,0 Monaten. Somit könnte eine reine TACE- oder reine Sorafenibtherapie eventuell als ähnlich wirksam bei metastasierten HCC-Erkrankten einzustufen sein. Bei uns erhielt die Vergleichsgruppe eine reine Sorafenibtherapie, da am Klinikum Großhadern leitliniengerecht im Allgemeinen nur BCLC B Patienten eine reine TACE-Therapie angeboten wird. Sowohl die Qu- als auch unsere Studie verdeutlichen demnach den signifikanten Vorteil der Kombination lokaler und systemischer Therapieansätze im Gegensatz zur Monotherapie. Wie in asiatischen Studien charakteristisch, war die Ätiologie des HCCs bei Qu und Mitarbeitern jedoch überwiegend auf HBV-Infektionen zurückzuführen, während

bei uns vor allem die kryptogene Zirrhose und Alkohol zu den häufigsten Ursachen zählten (Qu et al. 2012).

Neben den asiatischen Studien wurde auch von einer amerikanischen Forschungsgruppe um Cabrera durch Kombination von TACE und Sorafenib bei 47 HCC-Patienten ein medianes Patientenüberleben von 18,5 Monaten (95% KI: 16,1-20,9 Monate) erreicht, was als weiteres positives, wenn auch leicht unter dem unseren liegendes Ergebnis zu bewerten ist. Diese prospektive Studie wurde an besagten 47 HCC-Patienten durchgeführt, von denen sich jedoch lediglich 9 Patienten im Stadium C nach BCLC befanden, darin eingeschlossen auch Patienten mit Fernmetastasierung. Die restlichen 38 Patienten befanden sich im Stadium BCLC B. Trotzdem wies die Cabrera-Studie ebenso in die Richtung des Vorteils einer Kombinationstherapie beim intermediären und fortgeschrittenen HCC und gab die Nebenwirkungen als gut tolerabel an (Cabrera et al. 2011). Ihr Ergebnis lässt ebenso schließen, dass eine Kombinationstherapie sowohl im intermediären B als auch fortgeschrittenen C Stadium vielversprechend ist. Zudem kritisiert sie den oftmaligen Ausschluss von fortgeschritten erkrankten Patienten in anderen klinischen Studien (Cabrera et al. 2011).

Ein Ergebnis mit etwas kürzeren medianen Überlebenszeiten präsentierte wiederum eine Forschungsgruppe aus Peking im Jahr 2012. Bei Patienten in fortgeschrittenem Krankheitsstadium C mit pulmonaler Metastasierung wurden hier unter kombinierter Sorafenib und TACE bzw. *Transarterial Chemotherapy Infusion* (TAI) retrospektiv mediane Überlebenszeiten von nur 12,0 Monaten erreicht, was im Vergleich zu den Daten unserer Studie eher im Bereich der reinen Sorafenibtherapie (medianes Überleben 11,0 Monate) lag. Ein Grund dafür könnte die durchgehend pulmonale Metastasierung der Patienten sein, welche, wie oben angesprochen, als Faktor für ein schlechteres Ergebnis gesehen wird (Yau et al. 2009; Duan et al. 2012).

Das 1-Jahres-Überleben dieser Peking-Studie betrug 51,9%, im Gegensatz zu den 75% in unserer Studie. Im Allgemeinen ist jedoch auch das Ergebnis von 12,0 Monaten Überlebenszeit unter der kombinierten Therapie als positiv zu bewerten, wenngleich in der Studie keine Patienten unter reiner Sorafenibtherapie zum Vergleich standen. Als Vergleich aus der Literatur

könnten hier am ehesten noch die Ergebnisse von 6,5 bzw. 10,7 Monaten Überlebensprognose aus den beiden großen Phase III Studien unter Sorafenib herangezogen werden. Dennoch untersuchte die Peking-Studie die Überlebensprognose an tendenziell schwerer erkranktem Patientengut als die beiden großen Sorafenib-Studien (Llovet et al. 2008; Cheng et al. 2009; Duan et al. 2012).

Mit einem ähnlichen Thema beschäftigten sich auch Kudo und Mitarbeiter. In einer randomisierten kontrollierten Phase III Studie wurden japanische und koreanische nicht-metastasierte HCC-Patienten nach Ansprechen auf TACE entweder mit Sorafenib oder Placebo nachbehandelt. Es handelte sich demnach um eine zeitlich versetzte Kombinationstherapie. Bei den mit Sorafenib nach TACE behandelten Patienten wurde ein medianes Überleben von 29,7 Monaten erreicht. Dies übertrifft sowohl unsere Studienergebnisse von 25,0 Monaten als auch die vergleichbarer Studien. Trotzdem konnte jedoch kein Vorteil einer Sorafenib-Anwendung nach TACE nachgewiesen werden, weder anhand des Überlebens noch anhand des Therapieansprechens, da auch die Patienten der Vergleichsgruppe (Placebo nach TACE) ähnliche Überlebenskurven zeigten. Hier wurde jedoch keine mediane Überlebenszeit dokumentiert. Als mögliche Ursache für den fehlenden Unterschied wird ein verzögerter Sorafenibbeginn angegeben, der bei mehr als 50% der Patienten erst später als 9 Wochen nach den TACE-Anwendungen erfolgte. Zudem gab es bei 73% der Patienten eine Dosisreduktion und bei 91% Dosisunterbrechungen, was eine Erklärung für die insuffiziente Sorafenibwirkung sein könnte.

Das Erkrankungsstadium wurde nicht eindeutig beschrieben, die Fallzahl betrug insgesamt 458 Patienten mit Child-A-Zirrhose und ECOG-Status 0-1. Es waren nur die Patienten eingeschlossen worden, bei welchen nach 1-2 TACE Behandlungen ein Therapieansprechen festgestellt werden konnte. Zudem waren Fernmetastasierung und Pfortaderthrombose Ausschlusskriterien, was einem Ausschluss von BCLC C Patienten gleichzusetzen ist. Die präzise Vorselektion könnte demnach die ausgeprägte Überlebensprognose erklären. Zudem könnten die zeitlich verzögerte Therapieanwendung und das Patientengut in nicht fortgeschrittenem Stadium das deutlich positivere Ergebnis dieser Studie im Vergleich zu unserem erklären (Kudo et al. 2011).

Neben unserer die bisher einzige mitteleuropäische Studie zum Thema wurde in Österreich in Form einer prospektiven Studie an 15 Patienten durchgeführt. Sie musste allerdings vorzeitig nach 6 Monaten aufgrund intolerabler Nebenwirkungen (> 32 *Adverse Events* Grad 3) gestoppt werden. Das Patientengut bestand, wie das unserer Studie, aus Child A-B-Patienten mit ECOG 0-2, die zeitgleich mit TACE und Sorafenib therapiert wurden. Nur 5 Patienten befanden sich im Stadium C, 9 Patienten im Stadium B und einer im Stadium A. Das mediane Gesamtüberleben belief sich insgesamt auf nur 10,6 Monate, das nur der BCLC C Patienten ebenfalls auf 10,6 Monate (95% KI: 5,1-16,1 Monate), was im Vergleich zu unseren 25,0 Monaten sehr gering erscheint. Die 6-Monats-Überlebensrate der Studie betrug 67%, in unserer Kombinationsgruppe 94%. Im Zusammenhang mit dem schwachen Überleben stand in jedem Fall die starke Ausprägung der Nebenwirkungen, welche auch zum Studienstopp führte. Diese Studie kann demnach nicht als positives Beispiel der Anwendung einer Kombinationstherapie in diesem Patientengut verwendet werden. Es bleibt zu reflektieren, worin die Gründe für die fehlende Sicherheit lagen. Die „hohe“ Sorafenibdosis von 800 mg täglich wird von den Autoren als möglicher Grund angegeben, dies entspricht jedoch der Standarddosis (200 mg 2-0-2) in der HCC-Therapie (Sieghart et al. 2012).

Während in unserer Studie zur systemischen Sorafenibtherapie sowohl TACE als auch SIRT als lokale Maßnahmen kombiniert wurden, untersuchten die bisherigen Vergleichsartikel lediglich die TACE als lokale Therapie. Untersuchungen zur SIRT zusammen mit Sorafenib sind bislang selten und Daten zum Überleben nicht vorhanden. Im asiatischen Raum wurde im Jahr 2010 eine am ehesten mit der Bestrahlungskomponente vergleichbare Studie von Zhao und Mitarbeitern vorgestellt. Hierbei sollte Sorafenib bei Patienten mit solitärer Tumorerläsion nach 1-3 Zyklen TACE und folgender dreidimensionaler *Conformal Radiation Therapy* (3D-CRT) bzw. *Intensity-modulated Radiation Therapy* (IMRT) angewandt werden. Allerdings sollten nur die 4-6 Wochen nach Radiatio nicht-progredienten Patienten Sorafenib erhalten. Hypothese dieser Studie war, dass die Anwendung von Sorafenib nach erfolgreich durchgeführten lokalen Maßnahmen einen Vorteil bringen könnte. Die anti-angiogenetische und antiproliferative Wirkung des Multikinaseinhibitors könnte eine durch TACE, SIRT oder andere Bestrahlungsformen ausgelöste VEGF-Ausschüttung der

Tumorzellen kompensieren und den eventuellen Progress von noch aktiv verbleibendem Tumorgewebe verhindern. Ergebnisse dieser Studie sind bislang nicht bekannt und könnten aufgrund der von SIRT abweichenden Bestrahlungsformen 3D-CRT/IMRT nur fraglich als adäquates Vergleichsmaterial herangezogen werden (Zhao et al. 2010).

Desweiteren gab es 2 positive Fallberichte über die erfolgreiche Kombination von Sorafenib mit vorheriger Radiatio bei Patienten im Stadium BCLC C und D in Kanada. Hierbei wurde wiederum nicht von Überlebenszeiten berichtet, jedoch jeweils ein Therapieansprechen erreicht (Horgan et al. 2012).

Als aktuell weitere vielversprechende und wichtige nicht-asiatische Studien zu Kombinationstherapien bei BCLC C Patienten werden in Fachkreisen zudem die beiden prospektiven Studien von Pawlik und Mitarbeiter sowie von Dufour und Mitarbeiter betrachtet (Abou-Alfa 2011). Beide Studien untersuchten jedoch wiederum die Kombination von Sorafenib mit (DEB-)TACE als lokaler Komponente. Die amerikanische Phase II Studie von Pawlik gab jedoch keine Überlebenszeit ihrer Patienten an, beschränkte sich bislang auf Aussagen zum Therapieansprechen (siehe unten). Diese Patienten befanden sich im Stadium BCLC B und C der HCC-Erkrankung. Die Schweizer Kollegen um Dufour untersuchten in ihrer Phase I Studie das Nebenwirkungsprofil einer durchgehenden Sorafenibtherapie zusätzlich zur TACE bei allerdings BCLC B Patienten und fanden ein tolerables Nebenwirkungsprofil, welches vergleichbar mit dem einer reinen Sorafenibtherapie war. Die mediane Therapiedauer mit Sorafenib betrug hier 8,1 Monate. Beide Studien enthielten jedoch wieder keine Kontrollgruppen zum Vergleich und die Fallzahlen waren mit 35 bzw. 14 Patienten ebenfalls nicht hoch. Dufour konnte zusätzlich interessanterweise eine Senkung der VEGF-Spiegel durch Sorafenib nachweisen (Dufour et al. 2010; Pawlik et al. 2011).

Schließlich sollen ergänzend zum literarischen Vergleich der Überlebensprognose unserer Kombinationsgruppe ebenfalls die Überlebenszeiten der Sorafenibgruppe mit denen der großen prospektiven Studien (SHARP-Studie und *Asia-Pacific*-Studie) verglichen werden. In Anlehnung an diese beiden bedeutenden RCTs zur Anwendung von Sorafenib bei fortgeschrittener HCC-Erkrankung schien das hier erzielte Ergebnis von

11,0 Monaten bei BCLC C Patienten mit Fernmetastasen und Child-Stadium A-B realistisch. Vor allem das 2008 in der SHARP-Studie erreichte Überleben von 10,7 Monaten bei BCLC B und C Patienten im Child-Stadium A-B ähnelte dem unseren sehr. Die *Asia-Pacific*-Studie der Forschungsgruppe unter Cheng lieferte 2009 ergänzend ein medianes Überleben von 6,5 Monate bei BCLC C Patienten im Child-Stadium A (Llovet et al. 2008; Cheng et al. 2009). Obwohl dieses asiatische Patientengut dem unseren bezüglich des BCLC-Stadiums mehr ähnelte, konnten in unserem Fall hier bessere Überlebenszeiten erreicht werden (Cheng et al. 2009).

In der folgenden Übersichtstabelle 12 sind nochmals die Ergebnisse der wichtigsten in diesen Abschnitten diskutierten Studien bezüglich des Gesamtüberlebens aufgeführt. Sie dient nochmals zur Einordnung unseres Gesamtüberlebens im Kontext der anderen Studienergebnisse.

Studie	Gesamtüberleben unter Kombinations-therapie (Monate)	BCLC-Stadium	Child-Stadium
Unsere Studie (TACE/SIRT+Sorafenib)	25,0 (N = 16)	C mit Fernmetastasen	A-B
Yoo-Studie (TACE+Sorafenib)	20,5 (N = 10)	B-C	n.a.
Qu et al. (TACE+Sorafenib)	27,0 (N = 45)	B-C	A-B
Cabrera-Studie (TACE+Sorafenib)	18,5 (N = 47)	B-C	
Duan-Studie (TACE/TAI+Sorafenib)	12,0 (N = 52)	C mit pulmonalen Metastasen	A-B
Kudo-Studie (Sorafenib nach TACE-Ansprechen)	29,7 (N = 458)	n.a.	A
Sieghart-Studie (TACE+Sorafenib)	10,6 (N = 15)	A-C	A-B

Tab. 12: Übersichtstabelle der Studienergebnisse bezüglich des Gesamtüberlebens im Vergleich

Im Gegensatz zum hier nachgewiesenen deutlichen Unterschied im Überleben zwischen Kombinations- und Sorafenibgruppe zeigten die medianen Zeiten bis zum Progress (TTP) einen weniger deutlichen Trend. Die mediane Zeit bis zum Gesamtprogress der HCC-Erkrankung betrug in der Kombinationsgruppe 7,0 Monate (95% KI: 5,31-8,69 Monate), mit nur 2 Monaten Unterschied auf die

Sorafenibgruppe mit 5,0 Monaten (95% KI: 3,02-6,98 Monate). Somit war hier kein Vorteil der Kombinationsgruppe statistisch signifikant ($P = 0,531$). Erklärbar wäre dies unter Umständen wiederum durch die begrenzte Fallzahl der Gruppen, da nur ein sehr großer bestehender Unterschied unter dem Signifikanzniveau gelegen hätte. So konnte man hier nicht wie erhofft von einem Hinweis auf einen vorteilhaften Progress-Verlauf unter der kombinierten Therapie sprechen.

Zudem wurden analog die Zeiten bis zum intrahepatischen und bis zum extrahepatischen Progress dargestellt, um einen eventuellen leberspezifischen Vorteil im Progressverlauf nachweisen zu können. Dieser Nachweis gelang allerdings nicht, die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht statistisch signifikant, die Sorafenibgruppe zeigte sogar jeweils um einen Monat längere Zeiten bis zum Progress (siehe Abbildungen 10-12). Dieses scheinbar bessere Ansprechen auf die reine Sorafenibtherapie war jedoch nicht als relevant anzusehen, da die Diskrepanz zu marginal scheint und die statistische Signifikanz fehlte. Somit konnten auch hier keine signifikanten Ergebnisse bezüglich des Therapieansprechens und der Krankheitskontrollrate unter der Kombinationstherapie erbracht werden (siehe Abbildungen 13-14).

Optisch war das Therapieansprechen jeweils in der Kombinationsgruppe zu allen beobachteten Zeitpunkten zu einem leicht höheren Prozentsatz eine SD oder PR (siehe Abbildungen 13-14). Nach 6 Monaten beispielsweise befanden sich dort 36% der Patienten in einer SD und 7% in PR, in der Sorafenibgruppe 39% in SD und keiner in PR. Dies bedeutete eine Krankheitskontrollrate (DCR) von 43% nach 6 Monaten, im Vergleich zur DCR von 39% in der Vergleichsgruppe. Auch nach 3 Monaten zeigte die Kombinationsgruppe einen dezent höheren Prozentsatz an Tumorkontrolle (87%) als die Sorafenibgruppe (72%). Auch wenn die Unterschiede bezüglich des Therapieansprechens nicht so aussagekräftig weil nicht statistisch signifikant waren, wie die des Überlebens, könnte sich grundsätzlich nach wie vor ein tendenzieller Zusammenhang zwischen besserer Tumorkontrolle und besserer Überlebensprognose von Patienten vermuten lassen. Das Gesamtergebnis unserer Studie ermutigte, dass BCLC C Patienten auf jeden Fall bezüglich des Überlebens, als auch eingeschränkt bezüglich des Therapieansprechens von

einer zusätzlichen leberspezifischen lokalen Therapie zusätzlich zu Sorafenib profitieren könnten.

Auch in der bereits in den vorherigen Diskussionsabschnitten vorgestellten Studie von Cabrera und Mitarbeiter wurde nach 6 Monaten das Tumoransprechen untersucht. Dabei waren von den 47 BCLC B und C Patienten 26,8% in CR, 29,3% in PR, 12,2% in SD und 31,7% hatten einen Progress nach RECIST erfahren. Zum Vergleich gab es in unserer Studie keinen einzigen Fall von CR und Patienten mit Progress machten nach 6 Monaten bereits 57% der Kombinationsgruppe aus. Die DCR betrug hier nach 6 Monaten 68,2%, was unser Ergebnis von 43% Krankheitskontrolle noch deutlich übertraf. Zu anderen Zeitpunkten wurde das Tumoransprechen der Cabrera-Patienten jedoch nicht untersucht, eine Kontrollgruppe existierte ebenfalls nicht. Dennoch sind diese Ergebnisse positive Beispiele für die Anwendung einer lokal-systemischen Kombinationstherapie (Cabrera et al. 2011).

Weitere vergleichbare und positive Daten zum Therapieansprechen unter TACE und Sorafenib lieferte eine Forschungsgruppe aus Südkorea 2012. In der prospektiven Phase II Studie wurde bei 50 HCC-Patienten im Stadium BCLC B-C unter zeitgleicher TACE und Sorafenibtherapie die Zeit bis zum Progress untersucht. Es lag jedoch bei keinem der Patienten eine Pfortaderthrombose oder Metastasen vor. Die TTP nach RECIST 1.1 betrug 7,1 Monate (95% KI: 4,8-7,5 Monate), was fast analog zu unserem Ergebnis von 7,0 Monaten (95% KI: 5,31-8,69 Monate) war. Die TTP nur bei den BCLC B Patienten der Südkorea-Studie betrug 7,3 Monate (95% KI: 4,8-7,7 Monate) und die TTP der BCLC C Patienten analog 5,0 Monate (95% KI: 1,1- n. a. Monate). Das beste Tumoransprechen über die Zeit sah hier nach RECIST 1.1 wie folgt aus: 0% CR, 44% PR und 40% SD. Die analog beste DCR der Studie über die Zeit lag bei 84%. Somit scheint auch diese Studie vielversprechende Ergebnisse zur Anwendung der TACE zu Sorafenib zu liefern (Park et al. 2012).

Die sogenannte START-Studie, wiederum aus dem asiatischen Raum, erbrachte 2010 in ihrer zweiten Zwischenauswertung ebenfalls vielversprechendes Material zur Kombination von TACE und Sorafenib. In der multizentrischen Phase II Studie ohne Kontrollarm konnte bei 50 BCLC B

Patienten das Therapieansprechen auf die Kombinationstherapie erhoben werden. 20 der 50 Patienten erhielten nicht mehr als 2 TACE Anwendungen, da sich 18 von ihnen in CR befanden und 2 progredient waren. Die restlichen 30 Patienten befanden sich alle im Zustand der SD oder der PR. Diese veröffentlichten Zwischenergebnisse ließen ebenfalls auf eine vielversprechende Anwendung von lokaler Therapie zusätzlich zu Sorafenib auch bei BCLC C Patienten hoffen. Als Ziel der asiatischen Studie sollten 200 Patienten rekrutiert werden, weitere Ergebnisse dazu waren bisher nicht publiziert (Chung et al. 2010).

In der analog bereits vorgestellten Studie zur zeitlich versetzten Kombinationstherapie von Sorafenib nach TACE von Kudo und Mitarbeitern wurde auch auf das Therapieansprechen eingegangen. Die TTP der Patienten, die nach TACE Anwendung noch Sorafenib erhalten hatten, lag hier bei 5,4 Monaten (95% KI: 3,8-7,2 Monate). Dies entsprach in etwa den TTP-Ergebnissen unserer Studie in der reinen Sorafenibgruppe (5,0 Monate, 95% KI: 3,02-6,98 Monate) und kann nicht als Argument für eine Kombinationstherapie erwogen werden. Kudos Kontrollgruppe aus Patienten, die nach TACE-Anwendung Placebo erhalten hatten, zeigte daneben eine TTP von 3,7 Monaten (95% KI: 3,5-4,0 Monate). Bei einer *Hazard-Ratio* von 0,87 und einem P-Wert von 0,252 konnte aus diesen Daten kein signifikanter Vorteil einer Anwendung von Sorafenib nach TACE gegenüber Placebo nach TACE in Bezug auf den Krankheitsprogress gefolgert werden. Analog wie beim Überleben lagen die Gründe hierfür wohl bei dem um 9 Wochen verzögerten Sorafenibbeginn nach TACE und/oder den reduzierten täglichen Sorafenibdosen. Diese Rahmenbedingungen müssten in weiteren nachfolgenden Studien optimiert werden, um ein positiveres Ergebnis zu erhalten (Kudo et al. 2011).

In der ebenfalls schon vorgestellten wichtigen amerikanischen Studie der Forschungsgruppe um Pawlik wurden Patienten mit DEB-TACE und zeitgleich Sorafenib behandelt. Darunter war eine Krankheitskontrollrate von 90% nach RECIST zu verzeichnen. Die Studie war eine prospektive Phase II Studie an 35 BCLC B bzw. C (12 bzw. 23) Patienten und gab in ihren Ergebnissen die Kombination aus DEB-TACE und Sorafenib als sicher, gut tolerabel und aufgrund der vorläufigen Daten als vielversprechend an (Pawlik et al. 2011).

Zusätzlich präsentierte eine weitere, bereits diskutierte Studie Ergebnisse zum Therapieansprechen unter TACE/TAI und Sorafenib. Die asiatische Duan-Studie an den 52 lungenmetastasierten HCC-Patienten gab nach einer medianen Beobachtungszeit von 11,4 Monaten das Ansprechen der intrahepatischen Tumorerkrankung wie folgt an: keine CR, bei 22 Patienten PR, bei 23 Patienten SD und bei 7 Patienten PD. Der intrahepatische Tumor wurde mit TACE lokal behandelt. Das radiologisch kontrollierte Ansprechen der HCC-Metastasen der Lunge sah dagegen folgendermaßen aus: CR bei einem Patienten, PR bei 8 Patienten, SD bei 25 und PD bei 18 Patienten. Diese pulmonalen Metastasen waren mit TAI behandelt worden. Zudem stand hier das Überleben in direktem Zusammenhang mit dem Therapieansprechen. Patienten mit Progress ihrer Erkrankung hatten eine signifikant schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit als Patienten, die ein Ansprechen auf die Therapie gezeigt hatten. Dieser Zusammenhang konnte in unserer eigenen Studie leider nicht statistisch nachgewiesen werden, doch der Nachweis bei Duan anhand seiner 52 Patienten bestätigte höhere Nachweischancen bei höheren Fallzahlen. Schließlich äußerte auch diese Studie trotz zufriedenstellender Ergebnisse die Notwendigkeit zukünftiger RCTs zur lokal-systemischen Therapie bei fortgeschritten erkrankten HCC-Patienten (Duan et al. 2012).

Schließlich ist hier noch die international durchgeführte, noch nicht vollständig publizierte SPACE-Studie aus dem Jahr 2012 als Beispiel einer Kombinationstherapie anzuführen. Bei dieser Studie handelte es sich um eine zweiarmige Studie zur Sicherheit und Effektivität von Sorafenib in Kombination mit DEB-TACE (Doxorubicin) bei Patienten im intermediären Stadium BCLC B. Als Kontrollarm wurden ebenfalls BCLC B Patienten mittels DEB-TACE und Placebo therapiert. Die vorläufigen Ergebnisse dieser globalen Studie an insgesamt 307 randomisierten Patienten sahen folgendermaßen aus: mediane TTP (50. Perzentile) von 169 Tagen vs. 166 Tagen in der DEB-TACE/Sorafenib-Gruppe vs. DEB-TACE/ Placebo-Gruppe. Die *Hazard-Ratio* der TTP betrug 0.797 (95% KI: 0,59 – 1,08) mit einem P-Wert von 0,072. Zusätzlich war die TTP in der 25. Perzentile mit analog 112 Tagen vs. 88 Tagen und in der 75% Perzentile mit 285 Tagen vs. 224 Tagen ebenfalls aussagekräftig. Dies stellte vorläufige, ermutigende Ergebnisse bezüglich des Therapieansprechens

unter einer wiederum kombinierten Therapie mit DEB-TACE und Sorafenib dar. Auch die Sicherheit der Therapien wurde in der SPACE-Studie belegt. Vergleichend mit unserer Studie unterschied diese sich im Erkrankungsstadium (BCLC B) sowie in weiteren Komponenten, wie Child-Stadium (nur Child A), ECOG-Status (ECOG 0) und durch den Ausschluss von Patienten mit Portalvenenthrombose und Fernmetastasen deutlich. Dennoch lässt auch die SPACE-Studie schon durch ihre vorläufigen Ergebnisse den Vorteil einer Kombination von lokal-systemischen Maßnahmen zumindest beim intermediären HCC vermuten (Lencioni et al. 2012).

Als letzte Fragestellung dieser Arbeit wurden Faktoren mit signifikantem Einfluss auf die Prognose eines HCC-Patienten im fortgeschrittenen Stadium evaluiert. Diese Faktoren bezogen sich ganz spezifisch auf das Patientengut unserer Studie aus BCLC C Patienten mit extrahepatischer Metastasierung und Child-Stadium A-B. Durch bessere Kenntnisse über die Einflüsse auf das Überleben erkrankter Patienten könnten in Zukunft bessere Prognoseabschätzungen gemacht und Therapieentscheidungen fundierter getroffen werden - auch Entscheidungen für oder gegen eine lokal-systemische Kombinationstherapie aus TACE/SIRT und Sorafenib. Daher wurden alle 37 Patienten für diese Fragestellung ausgewählt und untersucht. Eine einzelne Untersuchung der beiden Gruppen erschien aufgrund der geringen Fallzahl pro Gruppe nicht sinnvoll, sollte jedoch in zukünftigen größer angelegten Studien erwogen werden. Auch wenn die Fallzahl von unseren 37 Patienten insgesamt für die Prognose-Auswertung ausreichend war, hätten mit höheren Fallzahlen sicher weitere Prognosefaktoren identifiziert werden können. Daher sind in Zukunft möglichst prospektive Studien mit mehr Patienten erforderlich.

In einer zunächst univariaten Auswertung ließen sich in unserer Studie diese 10 Faktoren mit statistisch signifikantem Einfluss ($P < 0,05$) auf das Überleben evaluieren: Fieber, Diarrhö, intrahepatischer Tumordurchmesser, Lymphknotenmetastasen, Gamma-GT, Hämoglobin, Alkalische Phosphatase, Cholinesterase und die Anwendung der Kombinationstherapie aus TACE/SIRT sowie die TACE an sich. Interessanterweise waren die in der Literatur oftmals als relevant für die Prognose beschriebenen Lungenmetastasen in unserem Patientengut ohne signifikanten Einfluss auf das Überleben (Yau et al. 2009).

Nach der multivariaten Analyse blieben noch die beiden Faktoren Fieber und Gamma-GT statistisch signifikant für die Überlebensprognose.

Auch andere Studien untersuchten ihr Patientengut hinsichtlich der Prognose relevanter Faktoren. So identifizierte die Forschergruppe um Uka ebenfalls mehrere Prognosefaktoren für die 151 fernmetastasierten HCC-Patienten ihrer Studie. In einer univariaten Auswertung waren hier mehrere Faktoren mit signifikantem Einfluss auf das Überleben der Patienten, darunter der ECOG-Status, das Child-Stadium, Pfortaderthrombose, das intrahepatische Tumolvolumen, die intrahepatische Tumormorphologie und Desgamma-Carboxy-Prothrombin (DCP). Zudem waren hier Knochenmetastasen mit einem schlechteren Überleben assoziiert, im Gegensatz zu Lymphknotenmetastasen in unserem Patientengut. Ähnlich wie in unseren Ergebnissen waren hier aber auch die intrahepatische Tumorgöße sowie die Behandlung der extrahepatischen Metastasen univariat signifikant. In unseren Patienten war analog dazu die Anwendung der Kombinationstherapie signifikant gewesen. Multivariat ergaben sich keine Übereinstimmungen mit unseren multivariaten Prognosefaktoren. Hier wurden von der Forschungsgruppe der ECOG-Status, Child-Status, Pfortaderthrombose und die Behandlung der extrahepatischen Metastasen als Prognosefaktoren identifiziert. Der Vorteil dieser Studie im Vergleich zur Unseren war in jedem Fall ihre weitaus höhere Patientenzahl (Uka et al. 2007).

An einer mit 251 Patienten noch größeren Gruppe wurden auch von Yoo und Kollegen Prognosefaktoren evaluiert. Genau wie in der vorher beschriebenen Studie zeigten sich hier unter anderem das Child-Stadium, ECOG-Status, Pfortaderthrombose und die HCC-Morphologie als signifikante Einflussfaktoren auf das Überleben. Zudem waren Lungenmetastasen und, wie in unserer Studie, Lymphknotenmetastasen statistisch relevant. Noch interessanter war, dass sowohl die Sorafenibanwendung als auch die wiederholte TACE Anwendung sowohl uni- als auch multivariat signifikant blieben. Sorafenib konnte bei uns nicht als Prognosefaktor evaluiert werden, da es bei allen 37 Patienten angewandt wurde. Die jedoch nur in der Kombinationsgruppe erfolgte TACE war auch bei uns univariat ein signifikanter Überlebensfaktor. Einen weiteren interessanten Hinweis brachten die Bestrahlung der extrahepatischen Läsionen bzw. Bestrahlung der vaskulären Tumorinvasion als Prognosefaktoren

der Yoo-Studie, da sie Hinweise auf den Vorteil einer Bestrahlungsanwendung (z. B. auch SIRT) bringen könnten (Yoo et al. 2011). Dies wurde bei uns nicht nachgewiesen. Grund dafür war, dass eine SIRT nur bei 3 unserer Patienten als lokale Therapie verwendet wurde.

Neben Sorafenib und TACE waren das Child-Stadium, die HCC-Morphologie und Lungen- bzw. Lymphknotenmetastasen auch multivariat weiterhin relevante Prognosefaktoren der asiatischen Studie (Yoo et al. 2011).

Als letzte Vergleichsstudie zur Erfassung von Prognosefaktoren diene die ebenfalls schon vorgestellte Arbeit von Duan und Kollegen. Hier wurden an den 52 HCC-Patienten mit pulmonalen Metastasen univariat wiederum Child-Stadium und ECOG-Status identifiziert. In der multivariaten Analyse waren ebenfalls das Child-Stadium und auch das Therapieansprechen mit signifikantem Einfluss auf das Überleben der Patienten (Duan et al. 2012). Somit lieferten alle 3, hier zum Vergleich herangezogenen Studien zumindest das Child-Stadium und den ECOG-Status als gemeinsame Prognosefaktoren. In unserer Studie waren diese beiden jedoch nicht nachweisbar. Umgekehrt identifizierte keine der 3 vorgestellten Studien die bei uns auch multivariat signifikanten Faktoren Fieber und Gamma-GT. Da jedoch Aussagen über Prognosefaktoren beim HCC aufgrund der Komplexität der Erkrankung meist schwer zu definieren sind und verschiedene Studien oft zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen, scheint unser teilweise andersartiges Ergebnis nicht unbedeutend (Uka et al. 2007; Yoo et al. 2011; Duan et al. 2012). Sicherlich muss als Limitation unserer Studie zur Evaluation von Prognosefaktoren die begrenzte Fallzahl, aufgrund eines sehr spezifischen Erkrankungsstadiums bzw. bestimmter Krankheitscharakteristika, erwogen werden.

Die interessanteste Aussage aus unseren Prognosefaktoren war wohl die des zumindest univariat nachgewiesenen positiven Überlebenseinflusses der Anwendung der Kombinationstherapie bzw. der TACE-Anwendung bei unseren Patienten. Somit unterstützten diese hier evaluierten Prognosefaktoren unser Ergebnis zur Überlebensprognose der Patienten der Kombinationsgruppe und damit die Kombinationstherapie selbst.

Als Abschluss dieser Abschnitte sind in Tabelle 13 nochmals die in den aufgeführten Studien identifizierten Prognosefaktoren dargestellt. Die

hervorgehobenen Begriffe der Tabelle sind die Prognosefaktoren unserer Studie, die auch von den anderen Studien identifiziert wurden.

Studie	Univariate Prognosefaktoren	Multivariate Prognosefaktoren
Unsere Studie (N = 37)	Fieber Diarrhö Intrahepatischer Tumordurchmesser Lymphknotenmetastasen Gamma-GT Hämoglobin Alkalische Phosphatase Cholinesterase Kombinationstherapie TACE-Anwendung	Fieber Gamma-GT
Uka-Studie (N = 151)	ECOG-Status Child-Stadium Pfortaderthrombose Intrahepatisches Tumolvolumen Intrahepatische Tumormorphologie Intrahepatische Tumorgroße DCP Knochenmetastasen Behandlung der extrahepatischen Metastasen	ECOG-Status Child-Stadium Pfortaderthrombose Behandlung der extrahepatischen Metastasen
Yoo-Studie (N = 251)	ECOG-Status Child-Stadium Pfortaderthrombose HCC-Morphologie Lungenmetastasen Lymphknotenmetastasen Sorafenibanwendung TACE-Anwendung Bestrahlungstherapie	Child-Stadium HCC-Morphologie Lungenmetastasen Lymphknotenmetastasen Sorafenibanwendung TACE-Anwendung
Duan-Studie (N = 52)	Child-Stadium ECOG-Status	Child-Stadium Therapieansprechen

Tab. 13: Übersichtstabelle der Studienergebnisse bezüglich der Prognosefaktoren im Vergleich

5.3 Limitationen der Studie

Nach der Diskussion der hier erarbeiteten vielversprechenden Ergebnisse vor Allem bezüglich des Überlebens von kombiniert therapierten HCC-Patienten, müssen abschließend einige Punkte der Methodik kritisch beleuchtet werden, um die Studienlimitationen aufzeigen zu können.

Ein Punkt stellt sicher dar, dass aufgrund des aus der Medizinischen Klinik II des Klinikums Großhadern ausgewählten Patientenkollektivs aus ausschließlich HCC-Patienten im Stadium BCLC C mit Fernmetastasierung unter Sorafenib und ggf. zusätzlicher TACE/ SIRT, die Fallzahl dieser Studie auf insgesamt 37 Patienten beschränkt blieb. Von diesen 37 evaluierbaren Patienten erhielten 16 die Kombinationstherapie und 21 die reine Sorafenibtherapie. Somit sind die Fallzahlen sicher als eine Limitation unserer Studie zu sehen.

Zudem handelte es sich bei dieser Studie um eine retrospektive Datenanalyse. Daher könnten die hier erarbeiteten Ergebnisse einer Form der systematischen Verzerrung unterliegen. Denn retrospektive Überlebensanalysen können abhängig von der Behandlung an sich schon einer *Selection Bias* unterliegen, so dass die Effektivität einer jeden Therapie überschätzt werden könnte (Yoo et al. 2011). Bei der Entscheidung für oder gegen die Anwendung der lokalen Zusatztherapien an der Leber zusätzlich zu Sorafenib lag jedoch durchaus eine standardisierte Einteilung der Patienten vor. Diese wurde aus dem klinischen Alltag heraus nach einem Behandlungsstandard gefällt oder war durch den Einschluss der Patienten in eine entsprechende laufende prospektive Studie der Medizinischen Klinik II determiniert. Die Anwendung einer lokalen Zusatztherapie zum Goldstandard Sorafenib scheint dabei abhängig von mehreren Faktoren, wie intrahepatischem HCC-Stadium, einschließlich Pfortaderthrombose, zugrundeliegender Leberfunktion, Allgemeinzustand des Patienten oder vorherigem Therapieverlauf gewesen zu sein, wie auch in anderen retrospektiven Studien beschrieben (Yoo et al. 2011).

In diesem Zusammenhang scheint hierbei nochmals die Auswahl der Sorafenib-Patienten erwähnenswert. Wie gerade diskutiert, wurde die Entscheidung für oder gegen eine lokale Zusatztherapie zur Sorafenibtherapie beim jeweiligen Patienten zwar nach dem Behandlungsstandard des Klinikalltags getroffen, jedoch vor Allem abhängig von verschiedenen Kriterien wie Leberfunktion, Allgemeinzustand, vorherigem Therapieverlauf oder auch Wunsch des Patienten. Es könnte der Restzweifel bestehen, ob die Sorafenib-Patienten zu Therapiebeginn nicht etwa doch unter anderen Grundvoraussetzungen standen bzw. mit schlechteren Faktoren assoziiert waren als die Kombinationsgruppe. Würde dies angenommen, dann dürften die Ergebnisse dieser Arbeit nicht generalisierend die lokale Zusatztherapie bei jedem Patienten postulieren.

Doch gerade gegen dieses Argument wurden gleich zu Beginn der Studie die *Matching*-Kriterien zwischen den beiden Gruppen definiert. Denn sie überprüften und sicherten die Vergleichbarkeit der Grundvoraussetzungen der Patienten beider Gruppen (z.B. Leberfunktion anhand des Child-Stadiums). Somit konnten die späteren Studienergebnisse nicht mittels des Arguments der ungleichen Ausgangsvoraussetzungen der Gruppen geschmälert werden. Die Ergebnisse dieser Arbeit durften folglich auf den hier eindeutigen Prognosevorteil einer zusätzlichen lokalen Therapie zu Sorafenib schließen lassen.

Um den zusätzlich durch retrospektive Datenerhebung und begrenzte Fallzahl eventuell entstehenden systematischen Fehlern und Limitationen wirksam entgegenzusteuern, wurden neben dem *Matching* noch weitere Maßnahmen ergriffen. Zum Einen stellte das sehr spezifisch ausgewählte Patientenkollektiv beider Therapiegruppen einen großen Vorteil für die Ergebnisrechtfertigung dar. Alle Patienten unserer Studie befanden sich im fortgeschrittenen Stadium C nach BCLC-System und präsentierten noch zusätzlich obligat Fernmetastasierung. Die Einschlusskriterien Child-Stadium A-B sowie ECOG-Status 0-2 stellten die Homogenität der Patienten des Weiteren sicher. Zudem wurden nur Patienten mit ausreichend regelmäßigen *Follow-up*-Untersuchungen ausgewählt, um fehlende Daten möglichst zu vermeiden.

Schließlich wurden die retrospektiven Patientendaten durch eigenständige radiologische Befundung des intrahepatischen Tumors vervollständigt und validiert. Die unter Anleitung und Zusammenarbeit der Radiologie des Klinikums Großhadern erhobene Lebertumorlast der HCC-Erkrankung stellte eine Vervollständigung der benötigten Daten dar, die Nachvermessung der intra- und extrahepatischen Läsionen ebenfalls eine Komplettierung sowie Validierung bereits erhobener Größen. Dieses interdisziplinäre Vorgehen zwischen den Fachbereichen der Inneren Medizin und der Klinischen Radiologie führte zu einer weiteren Optimierung der Datenqualität dieser Arbeit.

5.4 Klinische Bedeutung und Ausblick

In der hier beschriebenen Arbeit wurden erstmals in Mitteleuropa HCC-Patienten, die im Stadium BCLC C mit Fernmetastasen erfolgreich mit lokaler Therapie wie TACE/SIRT zusätzlich zu systemischer Sorafenibtherapie behandelt wurden, untersucht und mit einer Kontrollgruppe unter reiner Sorafenibtherapie verglichen. Unsere Studie konnte aussagekräftige Überlebensprognosen und einen signifikanten Überlebensvorteil zugunsten der kombiniert therapierten Patienten aufzeigen. Somit geben die hier erarbeiteten Ergebnisse einen Hinweis auf den klinischen Vorteil einer zusätzlich lokalen Leber-spezifischen Therapie bei bereits extrahepatisch metastasierten Patienten. Zusammen mit weiteren ähnlichen Studien aus Asien und den USA bildet sie eine Grundlage, um die nach Leitlinien rein systemisch empfohlene Therapie der intermediären oder fortgeschrittenen HCC-Erkrankung zu überdenken (Abou-Alfa 2011).

Die hier im retrospektiven Studiendesign erarbeiteten Ergebnisse sollten in Zukunft durch noch aussagekräftigere prospektive Studien validiert bzw. weiter untersucht werden. Optimal wäre eine prospektive RCT mit doppelter Verblindung in einem interdisziplinären und multizentrischen Rahmen. RCTs zur Anwendung von TACE unter Sorafenib wurden zum Teil bereits gestartet, definitive Endergebnisse wurden bisher noch nicht publiziert (Chung et al. 2010; Lencioni et al. 2010; Lencioni et al. 2012; Sansonno et al. 2012). Desweiteren sind auch Studien zur zusätzlich lokalen SIRT unter Sorafenibtherapie nötig, da hierzu als lokale Komponente bisher sehr wenige Daten existieren.

Diese Arbeit gab, wenn auch retrospektiv und mit kleiner Fallzahl, einen eindeutigen Hinweis auf einen Überlebensvorteil von zusätzlich angewandten lokoregionären Verfahren zur systemischen Sorafenibtherapie. Ohne Frage sind auf Grundlage der Ergebnisse dieser Arbeit weitere Untersuchungen nötig, um eindeutige Aussagen zu geben und Kausalität belegen zu können.

6 Zusammenfassung

Nach der Empfehlung des *Barcelona Clinic for Liver Cancer* (BCLC-) Systems ist die Therapie der Wahl des Hepatozellulären Karzinoms (HCC) im fortgeschrittenen, metastasierten Stadium die des oralen Tyrosinkinase-Inhibitors Sorafenib. Eine jedoch zusätzlich lokale Leber-spezifische Therapie wie TACE oder SIRT könnte in Kombination mit Sorafenib eine vielversprechende Behandlungsoption für fortgeschritten erkrankte Patienten darstellen.

Ziel dieser Studie war, eine Patientengruppe unter kombinierter Sorafenib- und TACE/SIRT-Therapie hinsichtlich ihres Überlebens und Therapieansprechens zu untersuchen und Prognosefaktoren zu evaluieren.

Hierfür wurden in der Medizinischen Klinik II des Universitätsklinikums Großhadern aus retrospektiven Patientendaten aus dem Zeitraum von 2006 bis 2012 eine durch die Kombination von TACE/SIRT und zeitgleiche Sorafenibtherapie behandelte Patientengruppe identifiziert. Zudem wurde als Kontrollgruppe eine vergleichbare Patientengruppe, die nur Sorafenib erhalten hatte, anhand von definierten *Matching-Kriterien* ausgewählt. Alle Patienten befanden sich im BCLC-Stadium C mit Fernmetastasierung und Child-Stadium A-B. Die Schwerpunkte der Studie lagen auf der Überlebensanalyse, Zeit bis zum Progress (TTP) und dem Therapieansprechen. Zudem wurden patientenspezifische Prognosefaktoren identifiziert.

Insgesamt erhielten 16 Patienten die Kombinationstherapie aus TACE/SIRT und zeitgleich Sorafenib und 21 Patienten nur Sorafenib. Die mittlere Beobachtungszeit ab Therapiebeginn betrug 10 Monate. Das mediane Überleben betrug 25,0 Monate unter der Kombinationstherapie, im Vergleich zu 11,0 Monaten unter reiner Sorafenibtherapie und war damit statistisch signifikant besser ($P = 0,042$). Das 1-Jahres-Gesamtüberleben lag bei 75% bzw. 47% in der Kombinations- bzw. in der Sorafenibgruppe. Die mediane Zeit bis zum Gesamtprogress des HCC betrug analog 7,0 Monate unter Kombinationstherapie und 5,0 Monate unter reiner Sorafenibtherapie, was sich jedoch statistisch als nicht signifikant erwies ($P = 0,531$). Die Zeit bis zum intrahepatischen Progress zeigte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied

zwischen beiden Gruppen ($P = 0,938$). Die Krankheitskontrollrate unter kombinierter Therapie lag bei 87% nach 3 Monaten. Die Anwendung der Kombinationstherapie und die Anwendung der TACE erwiesen sich neben Anderen als signifikante Prognosefaktoren für das Überleben der metastasierten HCC-Patienten.

Eine zusätzliche lokale Behandlung durch TACE/SIRT zusätzlich zu Sorafenib konnte einen signifikanten Überlebensvorteil bei metastasierten HCC-Patienten mit kompensierter Leberfunktion zeigen. Eine Kombinationstherapie scheint ein vielversprechender Therapieansatz für ein ausgewähltes Patientengut zu sein. Limitiert wurde das Ergebnis unserer Studie allerdings unter anderem durch die geringere Fallzahl. Jedoch kann es die Grundlage für zukünftige weitere Studien zur Kombination von lokalen mit systemischen Therapieansätzen bilden, um zu evaluieren, ob eine generelle Empfehlung für eine Kombinationstherapie bei metastasiertem HCC gegeben werden sollte.

7 Literaturverzeichnis

Abou-Alfa GK. TACE and Sorafenib: A Good Marriage? *Journal of Clinical Oncology* 2011;29:3949-52.

Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, et al. Phase II Study of Sorafenib in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 2006;24:4293-300.

Arii S, Yamaoka Y, Futagawa S, et al. Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: A retrospective and nationwide survey in Japan. *Hepatology* 2000;32:1224-9.

Bosch FX, Ribes J, Díaz M, Cléries R. Primary liver cancer: Worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004;127:S5-S16.

Bosetti C, Levi F, Boffetta P, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Trends in mortality from hepatocellular carcinoma in Europe, 1980-2004. *Hepatology* 2008;48:137-45.

Bruix J, Castells A, Bosch J, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: Prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996;111:1018-22.

Bruix J, Sala M, Llovet JM. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:S179-S88.

Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53:1020-2.

Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical Management of Hepatocellular Carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference. *Journal of Hepatology* 2001;35:421-30.

Cabrera R, Pannu DS, Caridi J, et al. The combination of sorafenib with transarterial chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2011;34:205-13.

Cheng A-L, Kang Y-K, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Oncology* 2009;10:25-34.

Chung Y, Kim B, Chen C, et al. Study in Asia of the combination of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) with sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) trial (START): Second interim safety and efficacy analysis. *J Clin Oncol* 2010;28.

Duan F, Wang MQ, Liu FY, Wang ZJ, Song P, Wang Y. Sorafenib in combination with transarterial chemoembolization and bronchial arterial chemoinfusion in the treatment of hepatocellular carcinoma with pulmonary metastasis. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology* 2012;8:156-63.

Dufour J-F, Hoppe H, Heim MH, et al. Continuous Administration of Sorafenib in Combination with Transarterial Chemoembolization in Patients with Hepatocellular Carcinoma: Results of a Phase I Study. *The oncologist* 2010;15:1198-204.

Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer* 2009;45:228-47.

El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular Carcinoma: Epidemiology and Molecular Carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007;132:2557-76.

El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;126:460-8.

Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;127:S35-S50.

Geschwind JFH, Salem R, Carr BI, et al. Yttrium-90 microspheres for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:S194-S205.

Gish RG, Marrero JA, Benson III AB. A multidisciplinary approach to the management of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology & Hepatology* 2010;6:1.

Golfieri R, Cappelli A, Cucchetti A, et al. Efficacy of selective transarterial chemoembolization in inducing tumor necrosis in small (<5 cm) hepatocellular carcinomas. *Hepatology* 2011;53:1580-9.

Greten TF, Malek NP, Schmidt S. Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Langversion 1.0, AWMF Registrierungsnummer: 032-053OL,. *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)* 2013.

Grieco A, Pompili M, Caminiti G, et al. Prognostic factors for survival in patients with early-intermediate hepatocellular carcinoma undergoing non-surgical therapy: comparison of Okuda, CLIP, and BCLC staging systems in a single Italian centre. *Gut* 2005;54:411.

Gupta SM, Kobayashi S, Phongkitkarun S, Broemeling LD, Kan Z. Effect of Transcatheter Hepatic Arterial Embolization on Angiogenesis in an Animal Model. *Investigative Radiology* 2006;41:516- 21.

Ho S, Lau WY, Leung TWT, Chan M, Johnson PJ, Li AKC. Clinical evaluation of the partition model for estimating radiation doses from yttrium-90 microspheres in the treatment of hepatic cancer. *European Journal of Nuclear Medicine* 1997;24:293.

Horgan A, Dawson L, Swaminath A, Knox J. Sorafenib and Radiation Therapy for the Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Gastrointestinal Cancer* 2012;43:344-8.

Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, et al. Neither Multiple Tumors Nor Portal Hypertension Are Surgical Contraindications for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2008;134:1908-16.

Kawata S, Yamasaki E, Nagase T, et al. Effect of pravastatin on survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma. A randomized controlled trial. *British Journal of Cancer* 2001;84:886- 91.

Kolligs FT. Lokoregionäre Therapien plus systemisch: Ultimative Lösung? In: DGVS- Tagung. Leipzig; 2011.

Kolligs FT, Hoffmann RT, op den Winkel M, et al. Diagnose und multimodale Therapie des hepatozellulären Karzinoms. *Z Gastroenterol* 2010;48:274,88.

Kudo M, Imanaka K, Chida N, et al. Phase III study of sorafenib after transarterial chemoembolisation in Japanese and Korean patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *European Journal of Cancer* 2011;47:2117-27.

Kulik LM, Atassi B, van Holsbeeck L, et al. Yttrium-90 microspheres (TheraSphere®) treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: Downstaging to resection, RFA and bridge to transplantation. *Journal of Surgical Oncology* 2006;94:572-86.

Lammer J, Malagari K, Vogl T, et al. Prospective Randomized Study of Doxorubicin-Eluting-Bead Embolization in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: Results of the PRECISION V Study. *CardioVascular and Interventional Radiology* 2010;33:41-52.

Lange S, Bender R. Median oder Mittelwert? *Deutsche medizinische Wochenschrift* 2007:e1-e2.

Lencioni R, Llovet JM, Han G, et al. Sorafenib or placebo in combination with transarterial chemoembolization (TACE) with doxorubicin-eluting beads (DEBDOX) for intermediate-stage hepatocellular carcinoma (HCC): Phase II, randomized, double-blind SPACE trial. *J Clin Oncol* 2012;30:LBA154^.

Lencioni R, Zou J, Leberre M, et al. Sorafenib (SOR) or placebo (PL) in combination with transarterial chemoembolization (TACE) for intermediate-stage hepatocellular carcinoma (SPACE). *J Clin Oncol* 2010;28:TPS 178.

Lencioni RA, Allgaier H-P, Cioni D, et al. Small Hepatocellular Carcinoma in Cirrhosis: Randomized Comparison of Radio-frequency Thermal Ablation versus Percutaneous Ethanol Injection¹. *Radiology* 2003;228:235-40.

Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF, Gazelle GS, Halpern EF, Goldberg SN. Treatment of Focal Liver Tumors with Percutaneous Radio-frequency Ablation: Complications Encountered in a Multicenter Study¹. *Radiology* 2003;226:441-51.

Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of Hepatocellular Carcinoma: The BCLC Staging Classification. *Semin Liver Dis* 1999;19:329,38.

Llovet JM, Bruix J. Prospective validation of the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2000;32:679-80.

Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003;37:429-42.

Llovet JM, Bruix J, Fuster J, et al. Liver transplantation for small hepatocellular carcinoma: The tumor-node-metastasis classification does not have prognostic power. *Hepatology* 1998;27:1572-7.

Llovet JM, Ducreux M, Lencioni R, et al. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 2012;56:908-43.

Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: Resection versus transplantation. *Hepatology* 1999;30:1434-40.

Llovet JM, Real MI, Montaña X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *The Lancet* 2002;359:1734-9.

Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine* 2008;359:2497-9.

Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005;25:181,200.

Lo C-M, Ngan H, Tso W-K, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:1164-71.

Louafi S, Boige V, Ducreux M, et al. Gemcitabine plus oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *Cancer* 2007;109:1384-90.

Malagari K, Chatzimichael K, Alexopoulou E, et al. Transarterial Chemoembolization of Unresectable Hepatocellular Carcinoma with Drug Eluting Beads: Results of an Open-Label Study of 62 Patients. *CardioVascular and Interventional Radiology* 2008;31:269-80.

Marsh JW, Dvorchik I, Bonham CA, Iwatsuki S. Is the pathologic TNM staging system for patients with hepatoma predictive of outcome? *Cancer* 2000;88:538-43.

Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver Transplantation for the Treatment of Small Hepatocellular Carcinomas in Patients with Cirrhosis. *New England Journal of Medicine* 1996;334:693-700.

Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649-55.

Park J-W, Koh YH, Kim HB, et al. Phase II study of concurrent transarterial chemoembolization and sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 2012;56:1336-42.

Pawlik TM, Reyes DK, Cosgrove D, Kamel IR, Bhagat N, Geschwind J-FH. Phase II Trial of Sorafenib Combined With Concurrent Transarterial Chemoembolization With Drug-Eluting Beads for Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 2011;29:3960-7.

Portolani N, Coniglio A, Ghidoni S, et al. Early and Late Recurrence After Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma: Prognostic and Therapeutic Implications. *Annals of surgery* 2006;243:229-35.

Qu X-D, Chen C-S, Wang J-H, et al. The efficacy of TACE combined sorafenib in advanced stages hepatocellular carcinoma. *BMC cancer* 2012;12:263.

Sangro B, Bilbao JJ, Boan J, et al. Radioembolization using 90Y-resin microspheres for patients with advanced hepatocellular carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* 2006;66:792-800.

Sangro B, Carpanese L, Cianni R, et al. Survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona clinic liver cancer stages: A European evaluation. *Hepatology* 2011;54:868-78.

Sansonno D, Lauletta G, Russi S, Conteduca V, Sansonno L, Dammacco F. Transarterial Chemoembolization Plus Sorafenib: A Sequential Therapeutic Scheme for HCV-Related Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma: A Randomized Clinical Trial. *The oncologist* 2012;17:359-66.

Shiina S, Tagawa K, Unuma T, Terano A. Percutaneous ethanol injection therapy for the treatment of hepatocellular carcinoma. *American Journal of Roentgenology* 1990;154:947-51.

Shiina S, Teratani T, Obi S, et al. A Randomized Controlled Trial of Radiofrequency Ablation With Ethanol Injection for Small Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2005;129:122-30.

Shirabe K, Shimada M, Gion T, et al. Postoperative liver failure after major hepatic resection for hepatocellular carcinoma in the modern era with special reference to remnant liver volume. *Journal of the American College of Surgeons* 1999;188:304-9.

Sieghart W, Pinter M, Reisinger M, et al. Conventional transarterial chemoembolisation in combination with sorafenib for patients with hepatocellular carcinoma: a pilot study. *European Radiology* 2012;22:1214-23.

Trotter JF, Wachs M, Everson GT, Kam I. Adult-to-Adult Transplantation of the Right Hepatic Lobe from a Living Donor. *New England Journal of Medicine* 2002;346:1074-82.

Uka K, Aikata H, S. T, et al. Clinical features and prognosis of patients with extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma. *World journal of gastroenterology : WJG* 2007;13:414-20.

Varela M, Real MI, Burrel M, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: Efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *Journal of Hepatology* 2007;46:474-81.

Velázquez RF, Rodríguez M, Navascués CA, et al. Prospective analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2003;37:520-7.

Venook AP, Papandreou C, Furuse J, Ladrón de Guevara L. The Incidence and Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma: A Global and Regional Perspective. *The oncologist* 2010;15:5-13.

Wang Y, Xu G, Jia W, et al. Protective effects of physiological doses of estrogen during hepatocarcinogenesis induced by diethylnitrosamine and N-nitrosomorpholine. *Hepatogastroenterology* 2011;58:2032.

Welzel TM, Graubard BI, Zeuzem S, El-Serag HB, Davila JA, McGlynn KA. Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States: A study in the SEER-medicare database. *Hepatology* 2011;54:463-71.

Wilhelm SM, Adnane L, Newell P, Villanueva A, Llovet JM, Lynch M. Preclinical overview of sorafenib, a multikinase inhibitor that targets both Raf and VEGF and PDGF receptor tyrosine kinase signaling. *Molecular Cancer Therapeutics* 2008;7:3129-40.

Yau T, Chan P, Ng KK, et al. Phase 2 open-label study of single-agent sorafenib in treating advanced hepatocellular carcinoma in a hepatitis B–endemic Asian population. *Cancer* 2009;115:428-36.

Yoo D-J, Kim KM, Jin Y-J, et al. Clinical outcome of 251 patients with extrahepatic metastasis at initial diagnosis of hepatocellular carcinoma: Does transarterial chemoembolization improve survival in these patients? *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2011;26:145-54.

Zhao J-D, Liu J, Ren Z-G, et al. Maintenance of Sorafenib following combined therapy of three-dimensional conformal radiation therapy/intensity-modulated radiation therapy and transcatheter arterial chemoembolization in patients with locally advanced hepatocellular carcinoma: a phase I/II study. *Radiation Oncology* 2010;5:12.

Zhao JD, Liu J, Ren ZG, et al. Maintenance of Sorafenib following combined therapy of three-dimensional conformal radiation therapy/intensity-modulated

radiation therapy and transcatheter arterial chemoembolization in patients with locally advanced hepatocellular carcinoma: a phase I/II study. *Radiat Oncol* 2010;5:12.

8 Anhang

8.1 Abkürzungsverzeichnis

3D-CRT	Dreidimensionale <i>Conformal Radiation Therapy</i>
AASLD	<i>American Association for the Study of Liver Diseases</i>
AFP	Alpha-Fetoprotein
BCLC	<i>Barcelona Clinic for Liver Cancer</i>
CD	<i>Controlled Disease/ Krankheitskontrolle</i>
CLIP	<i>Cancer of the Liver Italian Program</i>
CR	<i>Complete Response/ Komplettansprechen</i>
CT	Computertomographie
DCP	Desgamma-Carboxy-Prothrombin
DCR	<i>Disease-Control-Rate/ Krankheitskontrollrate</i>
DEB	<i>Drug-eluting beads</i>
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
EASL	<i>European Association for the Study of the Liver</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ED	Erstdiagnose
HBV	Hepatitis B Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C Virus
IMRT	<i>Intensity-modulated Radiation Therapy</i>
KAS	Klinisches Arbeitsplatzsystem
KI	Konfidenzintervall
MRT	Magnetresonanztomographie
NLT	<i>Non Target Lesions</i>
PBC	Primär biliäre Zirrhose
PD	<i>Progressive Disease/ Progressive Erkrankung</i>

PEI	Perkutane Ethanolinjektion
PR	<i>Partial Response/</i> Partialansprechen
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RFA	Radiofrequenzablation
SD	<i>Stable Disease/</i> Stabile Erkrankung
SIRT	Selektive interne Radio-Therapie
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TACI	Transarterielle Chemoinfusion
TAE	Transarterielle Embolisation
TAI	<i>Transarterial Chemotherapy Infusion</i>
TTP	Zeit bis zum Progress/ <i>Time-to-Progression</i>
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>

8.2 ECOG-Performance-Status-Einteilung

ECOG-Stadium	Klinische Beschreibung
0	Körperlich aktiv, voll belastbar, keine einschränkenden Vorerkrankungen.
1	Eingeschränkt bezüglich körperlich anstrengender Aktivitäten, aber gehfähig und in der Lage, einfache oder sitzende Tätigkeiten auszuführen, z. B. leichte Hausarbeit, Büroarbeit.
2	Gehfähig und in der Lage, sich selbst zu versorgen, jedoch nicht zur Ausübung von anstrengenden Aktivitäten. Weniger als 50% des Tages bettlägrig.
3	Nur zu eingeschränkter Selbstversorgung in der Lage, mehr als 50% des Tages auf Bett oder Stuhl angewiesen.
4	Komplett eingeschränkt. Nicht in der Lage zur Selbstversorgung. Durchgehend auf Bett oder Stuhl angewiesen.
5	Tot

Quelle: Eigene Darstellung nach Oken et al. (1982)

8.3 Eidesstattliche Versicherung

Fischer, Katharina Maria

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Kombination von lokoregionären Verfahren mit systemischer Therapie bei metastasiertem HCC

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Ort, Datum

Unterschrift

8.5 Publikationen

Originalartikel

Schmidt L., op den Winkel M., **Fischer K.**, Straub G., Rauch B., Paprottka P.M., Göke B., Kolligs F.T.

Addition of local hepatic therapy to sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma (stage BCLC C).

Digestion 2014; 90 (4):219-228.

Poster:

(1)

Göller M., **Fischer K.**, op den Winkel P., op den Winkel M., Schott E., Welker M.-W., Zangos S., Vogl T., Bechstein W.O., Zeuzem S., Kolligs F.T., Trojan J.

Sorafenib in Kombination mit transarterieller Chemoembolisation bei fortgeschrittenem hepatozellulären Karzinom: eine retrospektive Studie an drei deutschen Leberzentren.

119. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, Wiesbaden, 2013.

(2)

Trojan J., Göller M., Schott E., Welker M.-W., **Fischer K.**, Schmidt L., Paprottka P., Zangos S., Vogl T., Bechstein W.O., Zeuzem S., Kolligs F.T.

Combination of Sorafenib and transarterial chemoembolisation (TACE) in advanced stage hepatocellular carcinoma (HCC): a retrospective cohort study at three german liver centers.

Journal of Hepatology 2013; 58:116.

8.6 Danksagung

Besonders danke ich meinem Doktorvater Prof. Frank Kolligs, für die Überlassung des Themas, für die kompetente Unterstützung und für die vielen hilfreichen Ideen zur erfolgreichen Durchführung der Dissertation.

Mein besonderer Dank gilt zudem meiner Betreuerin Dr. Laura Schmidt für die hilfsbereite Unterstützung über die gesamte Zeit hinweg, für die zahlreichen persönlichen Treffen und vor allem für das detaillierte Korrekturlesen des schriftlichen Teils in der Endphase.

Dr. Philipp Paprottka, einem Kollegen aus der Radiologie, gilt für die kompetente Betreuung und Anleitung der radiologischen und volumetrischen Nachvermessungen ebenfalls mein besonderer Dank.

Besonders möchte ich mich auch bei den Mitarbeiterinnen und Doktorandinnen im Studienraum der Station F6 – allen voran bei der Studiensekretärin Barbara Rauch und bei Veronika Bauer – für die angenehme Arbeitsatmosphäre und die hilfreichen Ratschläge bedanken.

Frau Gundula Straub danke ich für die Starthilfe bei der Datenerhebung und die vielen netten Gespräche.

Prof. Jörg Hasford aus dem Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE) danke ich für die kompetente und hilfreiche statistische Beratung im Rahmen meiner Arbeit.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie und bei Markus für die durchgängige Unterstützung und den anhaltenden Zuspruch bedanken.